Machine Translated by Google

www.oncotarget.com Oncotarget, 2026, bind 17, s. 1-29

Anmeldelse

COVID-vaccination og kræftsignaler efter infektion: Evaluering af mønstre og potentielle biologiske mekanismer

Charlotte Kuperwasser1,2 og Wafik S. El-Deiry3,4,5

[1]Institut for Udviklings-, Molekylær- og Kemisk Biologi, Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA

[2]Laboratorium for Konvergens af Biomedicinske, Fysiske og Ingeniørvidenskaber, Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA

[3]Laboratorium for Translationel Onkologi og Eksperimentel Kræftterapi, Afdeling for Patologi og Laboratorium Medicin, Warren Alpert Medical School ved Brown University, Providence, RI 029121, USA

[4]Hæmatologi-Onkologisk Afdeling, Institut for Medicin, Brown University Health og The Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI 029121, USA

[5]Legorreta Kræftcenter ved Brown University, Warren Alpert Medical School ved Brown University, Providence, RI 029121, USA

Korrespondance til: *Charlotte Kuperwasser,* ***e-mail:*** *charlotte.kuperwasser@tufts.edu*
Wafik S. El-Deiry, ***e-mail:*** *wafik@brown.edu*

Nøgleord: COVID; vaccine; kræft; infektion; lymfom; leukæmi; sarkom; karcinom

Modtaget: *26. november 2025* ***Accepteret:*** *26. december 2025* ***Udgivet:*** *3. januar 2026*

Copyright: © 2026 Kuperwasser og El-Deiry. Dette er en artikel med åben adgang, der distribueres under vilkårene i **Creative Commons Attribution License** (CC BY 4.0), som tillader ubegrænset brug, distribution og reproduktion i ethvert medie, forudsat at den oprindelige forfatter og kilde krediteres.

ABSTRAKT

Et stigende antal fagfællebedømte publikationer har rapporteret om forskellige kræfttyper, der optræder i tidsmæssig sammenhæng med COVID-19-vaccination eller -infektion. For at karakterisere arten og omfanget af disse rapporter blev der udført en systematisk litteratursøgning fra januar 2020 til oktober 2025 baseret på specificerede kriterier for berettigelse.

I alt 69 publikationer opfyldte inklusionskriterierne: 66 rapporter på artikelniveau, der beskrev 333 patienter på tværs af 27 lande, 2 retrospektive undersøgelser på populationsniveau (Italien: ~300.000 kohorte og Korea: ~8,4 millioner kohorte) kvantificerede tendenser i kræftincidens og dødelighed blandt vaccinerede populationer, og én longitudinel analyse af ~1,3 millioner amerikanske militærmedlemmer, der spænder over perioden før pandemien til og med efter pandemien. De fleste af studierne dokumenterede hæmatologiske maligniteter (non-Hodgkins lymfomer, kutane lymfomer, leukæmier), solide tumorer (bryst-, lunge-, melanom-, sarkom-, bugspytkirtelkræft og glioblastom) og virusassocierede kræftformer (Kaposi- og Merkelcellekarcinom). På tværs af rapporterne opstod flere tilbagevendende temaer : (1) usædvanlig hurtig progression, recidiv eller reaktivering af præeksisterende indolent eller kontrolleret sygdom, (2) atypiske eller lokaliserede histopatologiske fund, herunder involvering af vaccineinjektionssteder eller regionale lymfeknuder, og (3) foreslåede immunologiske forbindelser mellem akut infektion eller vaccination og tumordvale , immunudslip eller mikromiljøændringer. Overvægten af observationer på case-niveau og tidlige data på populationsniveau demonstrerer en tidlig fase af potentiel detektion af sikkerhedssignaler. Disse fund understreger behovet for grundige epidemiologiske, longitudinelle, kliniske, histopatologiske, retsmedicinske og mekanistiske undersøgelser for at vurdere, om og under hvilke betingelser COVID-19-vaccination eller ...

infektion kan være forbundet med kræft.

INDLEDNING

COVID-19-pandemien og den udbredte implementering af nye mRNA- og virusvektorbaserede Vacciner har omformet landskabet inden for human immunologi [1-4]. Aldrig har en så stor andel af den globale befolkning været udsat samtidigt for nukleinsyrebaserede immunogener, lipid nanopartikler (LNP).

Machine Translated by Google

leveringssystemer og gentagne boosterregimer over en relativt kort periode. Det hidtil usete omfang, der blev samlet som reaktion på COVID-19-pandemien, har genereret og fortsætter med at generere omfattende kliniske, molekylære og epidemiologiske data, der afslører biologiske reaktioner, der rækker ud over traditionel vaccineinduceret immunaktivering og -responser. Disse omfatter et spektrum af neurologiske, autoimmune og inflammatoriske syndromer efter infektion og efter vaccination , herunder myokarditis, immunmedierede neuropatier, autoimmune cytopenier, systemiske inflammatoriske reaktioner [5-7], samt tidsmæssig samtidig forekomst med kræftdiagnoser, tilbagefald eller uventet hurtige sygdomsforløb [8-11]. Disse begivenheder har ført til omfattende klinisk undersøgelse og understreger vaccineinduceret immunaktiverings evne til at forstyrre immunhomeostase hos modtagelige individer. Det er vigtigt at bemærke, at mange af disse tilstande er karakteriseret ved cytokindysregulering, ændret medfødt og adaptiv immunsignalering og vævsspecifikke inflammatoriske reaktioner; reaktionsveje, der også er impliceret i tumorinitiering, progression og immunovervågning. Denne gennemgang fokuserer specifikt på kræftrelaterede observationer inden for denne bredere kontekst af immunforstyrrelser efter vaccination .

Næsten seks år efter pandemien blev erkendt i begyndelsen af 2020, er den nuværende verdenslitteratur om COVID-19-infektion eller vaccination og kræft fortsat sparsom, heterogen og stort set begrænset til caserapporter og små caseserier, utilstrækkelig til at understøtte endelige konklusioner vedrørende årsagssammenhæng eller kvantificering af risiko. Indlægssedler til COVID-19-vacciner offentliggjort af Food and Drug Administration (FDA) [12-15] angiver specifikt, at de ikke er blevet evalueret for kræftfremkaldende egenskaber eller genotoksicitet, og de er heller ikke blevet undersøgt efter flere vaccinedoser og boostere eller i kombination med efterfølgende SARS-CoV-2- infektion.

Under COVID-pandemien blev det forudsagt , at kræftraterne ville stige under og efter COVID på grund af reduceret screening og reduceret adgang til behandling under pandemien. Imidlertid er kræftraterne blandt yngre personer, for eksempel med tidlig debuterende tyktarmskræft, steget i to årtier [16, 17]. Raterne for kolangiokarcinom og endometriecancer er også steget. Kræftdødsfald oversteg 600.000 i USA for første gang i 2024, og i 2025 forventes det også at stige [18]. På tidspunktet for skrivningen af denne gennemgang er der ingen offentliggjorte befolkningsstudier i USA med opfølgning på dødelighed eller kræftincidens ud over 42 dage for resultater efter Covid-infektion versus ingen Covid-infektion eller Covid- vaccineret versus ikke Covid-vaccineret. Dette skyldes delvist manglen på databaser af god kvalitet, der ville have sådanne oplysninger. Der er et National Cancer Institute (NCI)-

finansierede Covid and Cancer Consortium (CCC), men har ikke specifikt offentliggjort om dette emne.

På baggrund af begrænset klinisk evidens og ufuldstændig præklinisk toksikologi rapporterede et nyligt studie, at SARS-CoV-2 mRNA-vacciner faktisk kan gøre tumorer sensibiliserede over for immunkontrolpunktblokade [19], hvilket har ført til en bred fortolkning af, at COVID-19 mRNA-vaccination faktisk kan forstærke antitumorresponser hos patienter med melanom eller ikke-

Småcellet lungekræft (NSCLC), der undergår immuncheckpoint-hæmning. Desuden blev mRNA-vaccination i analysen forbundet med øget type I-interferonsignalering og forhøjet tumor-PD-L1- ekspression. Imidlertid er PD-L1-opregulering i fravær af checkpoint-hæmmerbehandling generelt forbundet med øget tumorimmununddragelse og resistens over for T-cellemedieret cytotoksicitet, hvilket rejser spørgsmål om den biologiske fortolkning af disse fund.

Selvom interferonbaserede behandlinger har vist klinisk anvendelighed ved melanom, gav studiet ikke sammenlignende analyser mellem interferonbehandling og kombinationen af mRNA-vaccination med checkpoint- blokade. Desuden behandlede studiet ikke centrale begrænsninger, alternative mekanistiske forklaringer eller den bredere kliniske kontekst, der er nødvendig for fuldt ud at fortolke de rapporterede effekter.

Denne mangel på evaluering af COVID19-vacciner for kræftfremkaldende egenskaber eller genotoksicitet motiverede en systematisk gennemgang og syntese af den tilgængelige evidens fra 2020-2025 vedrørende COVID-19-vaccination, SARS- CoV-2-infektion og kræft. Specifikt søgte vi at (i) kategorisere maligniteter rapporteret i tidsmæssig nærhed af vaccination eller infektion, (ii) evaluere tidsmæssige og kliniske mønstre på tværs af tumortyper for relevante signaler blandt patienter eksponeret for COVID-vaccinerne, og (iii) skitsere plausible immunologiske og molekylære mekanismer, der kunne ligge til grund for disse fænomener.

På tværs af den publicerede litteratur har vi identificeret rapporter, der involverer hæmatologiske maligniteter, herunder lymfomer og leukæmier, solide tumorer såsom bryst-, lunge-, bugspytkirtel- og glialkræft, virusassocierede maligniteter, herunder Kaposis sarkom og Merkelcellekarcinom , og sjældne enheder såsom sarkomer, melanomer og adenoidcystiske karcinomer. Selvom antallet af studier eller deres tidsmæssige sammenhæng ikke fastslår årsagssammenhæng, er det nu af presserende betydning at forstå, om disse sammenhænge repræsenterer tilfældighed, immundysregulering eller en bredere biologisk effekt, der forbinder infektion, vaccination og kræftudvikling.

Det er vigtigt at bemærke, at bevidsthed om, hvad der er sket, selvom dette i sidste ende viser sig at være ekstremt sjældent, er en nødvendig del af informeret samtykke på et tidspunkt, hvor der ikke længere er en folkesundhedskrise på grund af COVID-19, hvad angår rapporterede bivirkninger og potentielle risici. Kræftrisiko er sandsynligvis baseret på heterogenitet blandt individer, virkningen af genetik, miljø og interagerende sociale sundhedsdeterminanter, der varierer mellem individer, og dette er et område, hvor denne artikel behandler...

Machine Translated by Google

kunne danne et grundlag for fremtidige studier for at forfine individualiseret risiko. Målet med denne artikel er derfor systematisk at syntetisere og kontekstualisere fund fra den publicerede litteratur vedrørende maligniteter, der er tidsmæssigt forbundet med COVID-19-vaccination eller SARS-CoV-2-infektion, uden at forsøge at estimere risiko, fastslå årsagssammenhæng eller informere individuelle kliniske eller vaccinationsbeslutninger.

RESULTATER

Denne scoping review, der dækker perioden fra januar 2020 til april 2025, var ikke designet til at estimere kræftrisiko eller -incidens, og heller ikke til at drage årsagssammenhænge, men snarere til systematisk at samle, kategorisere og kontekstualisere offentliggjorte rapporter om maligniteter, der er tidsmæssigt forbundet med COVID-19-vaccination eller SARS-CoV-2-infektion.

Den identificerede 69 publikationer [8, 20-87], der beskrev maligniteter eller malign progression i tidsmæssig sammenhæng med COVID-19-vaccination eller SARS-CoV-2- infektion, omfattende i alt 333 patienter (eksklusive studier på populationsniveau [8, 20]. Derudover blev der identificeret én publikation på populationsniveau, som tilbød en longitudinel vurdering af kræftincidens på tværs af pandemien og perioden umiddelbart efter pandemien [85].

Blandt de 69 studier var de fleste rapporter enkeltstående patientrapporter eller små serier (55/69, 81%), med et lille antal systematiske eller narrative oversigter (3/69, 4,5%), mekanistiske/eksperimentelle studier (2/69, 3%) og større caseserier, multicenter- eller databaseanalyser (8/69, 12%) (Tabel 1). I overensstemmelse med en tidlig signaldetektionsfase er den underliggende evidensbase derfor stærkt vægtet mod at dokumentere forekomster af potentielt bivirkninger og hypotesegenererende observationer på caseniveau snarere end populationsbaserede epidemiologiske studier.

Geografisk fordeling

Rapporterne stammede fra en bred vifte af lande, der spænder over Asien, Europa, Mellemøsten, Afrika samt Nord- og Sydamerika. Landene med det højeste antal publikationer var Japan *(n* = 11) og USA *(n* = 11), efterfulgt af Kina *(n* = 7) og Italien *(n* = 4). Yderligere enkeltstående patienttilfælde eller små serier blev identificeret fra Spanien, Sydkorea, Saudi-Arabien, Indien, Nigeria, Brasilien, Tyrkiet, Singapore, Libanon, Egypten, Bulgarien, Taiwan, Ukraine, Iran, Rusland, Grækenland, Østrig, Tyskland, Polen/Ukraine, samt fra tværinstitutionelle eller internationale samarbejder. Denne brede geografiske fordeling indikerer, at de rapporterede tidsmæssige sammenhænge mellem COVID-19-vaccination eller -infektion og onkologiske hændelser ikke er begrænset til en bestemt region eller et sundhedssystem, men er blevet observeret på tværs af forskellige kliniske miljøer og diagnostiske infrastrukturer over hele kloden.

Eksponeringstyper: Vaccination versus infektion

De fleste publikationer, der blev identificeret i søgningen, fokuserede på onkologiske hændelser, der opstod efter COVID-19-vaccination (56/69; 89%), mens resten beskrev associationer efter SARS-CoV-2-infektion (5/69; 7%) og SARS-CoV-2-infektion med tidligere vaccination (7/69; 10%). Én publikation (1/69; 1%) specificerede ikke eksplicit, om den rapporterede onkologiske hændelse fulgte efter vaccination, SARS- CoV-2-infektion eller en kombination af begge eksponeringer. Disse omfattede caserapporter og mekanistiske studier, der evaluerede postinfektiøs tumoradfærd, immunforstyrrelser eller sygdomsacceleration sammen med SARS-CoV-2-infektion, men i fravær af vaccination, eller forbundet med en SARS- CoV2-infektion, men med tidligere vaccination eller boosting. Overvægten af vaccinationsrelaterede caserapporter kan afspejle rapporteringsmønstre snarere end sammenlignende biologisk risiko, og de tilgængelige data mangler tilstrækkelige detaljer på individniveau til at afgøre, om eller hvordan onkologiske responser adskiller sig mellem infektion eller vaccination.

På tværs af den publicerede litteratur var de rapporterede vaccineformuleringer og eksponeringstyper heterogene, men kunne grupperes i brede platformkategorier (figur 1). Blandt vaccinerelaterede rapporter involverede størstedelen mRNA-vacciner, hvor cirka 56 % fulgte Pfizer-BioNTech-vaccinen (BNT162b2) og 25 % fulgte Moderna-vaccinen (mRNA-1273). Yderligere 5 % involverede patienter, der havde modtaget både Pfizer- og Moderna-produkter i forskellige doser.

Adenovirusvektorvacciner repræsenterede den næststørste kategori, herunder AstraZeneca (ChAdOx1/Covishield) (5,8%), Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) (2,9%) og den russiske Sputnik-V (1,4%). Inaktiverede vacciner (f.eks. Sinopharm BBIBP-CorV, CoronaVac eller andre formuleringer) og studier, hvor den specifikke vaccinetype ikke blev rapporteret, var mindst repræsenteret (henholdsvis 2,6% og 1,1%). Denne fordeling indikerer, at den publicerede litteratur er stærkt vægtet mod mRNA-vaccineplatforme, især Pfizer-BioNTech og Moderna, som tilsammen tegner sig for langt størstedelen af vaccinerelaterede rapporter. Dette mønster afspejler nøje globale vaccinationspraksisser, hvor mRNA-vacciner var mest udbredt. Den relativt mindre repræsentation af adenovirale vektorvacciner og inaktiverede platforme afspejler sandsynligvis både deres mere begrænsede anvendelse i visse regioner og differentierede rapporteringspraksisser snarere end en sammenlignende vurdering af biologisk risiko.

Kræfttyper og klinisk spektrum

Cirka 43 % (30/69) af publikationerne rapporterede lymfoide maligniteter, omfattende både lymfomer og leukæmier (figur 2 og tabel 2). Disse omfattede et bredt spektrum af lymfoide neoplasmer såsom diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), forskellige T-cellelymfomer (f.eks. angioimmunoblastisk T-cellelymfom, subkutan

Machine Translated by Google

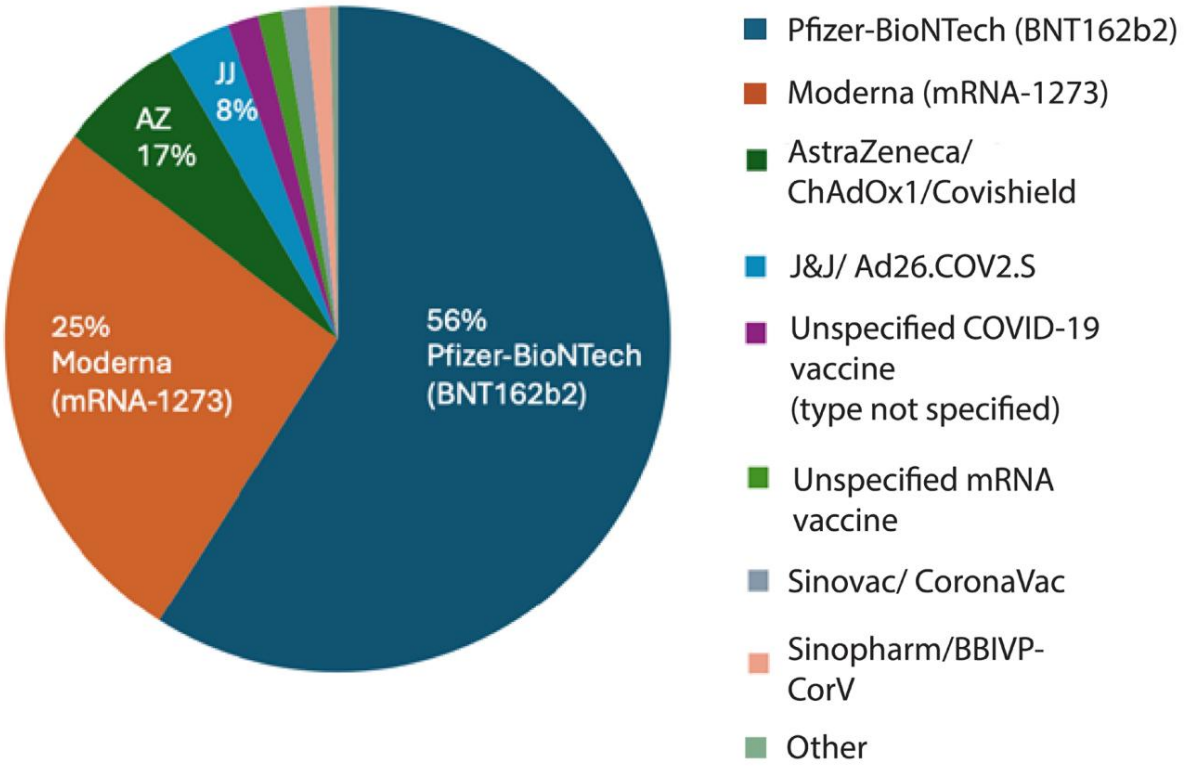
Tabel 1: Oversigt over rapporter, der forbinder COVID-19-vaccination eller -infektion med kræft

Studietype	*N*	% af det samlede beløb (*N* = 69)	Kommentarer
Caserapporter	50	72%	Dominerende studietype; primært beskrivelser af enkeltpatienter
Case-serien	5	7%	Typisk 2-adskillige patienter
Systematiske/ narrative gennemgange	3	4%	Resuméer eller litteratursynteser
Kohorte/ retrospektiv/ observationspopulationsstudier	8	12%	Data i større skala (f.eks. populationskohorte, kohorte med et enkelt center)
Mekanistiske/ translationelle studier (væv, organoider, mus)	3	4%	Eksperimentelt eller præklinisk mekanistisk arbejde

panniculitis-lignende T-celle lymfom), kronisk lymfatisk leukæmi/lille lymfatisk lymfom (CLL/SLL) og kutane T-celle lymfomer (CTCL). Flere rapporter understregede uventet hurtig progression, atypiske præsentationer eller usædvanligt aggressive sygdomsforløb.

Solide tumorer tegnede sig for 41 % af publikationerne (28/69) og repræsenterede en forskelligartet gruppe af maligniteter, herunder melanom, brystkræft, lungekræft, glioblastom og andre gliale tumorer, sarkomer og forskellige organspecifikke karcinomer, såsom kræft i bugspytkirtlen (figur 2 og 3). I flere rapporter blev forsøgene beskrev usædvanligt hurtig indsættende, kort latenstid for recidiv eller aggressiv klinisk progression for tumortyper såsom pankreatisk adenocarcinom og glioblastom; træk , der er atypiske for disse kræftformer, fremhævet som bemærkelsesværdige tidsmæssige observationer.

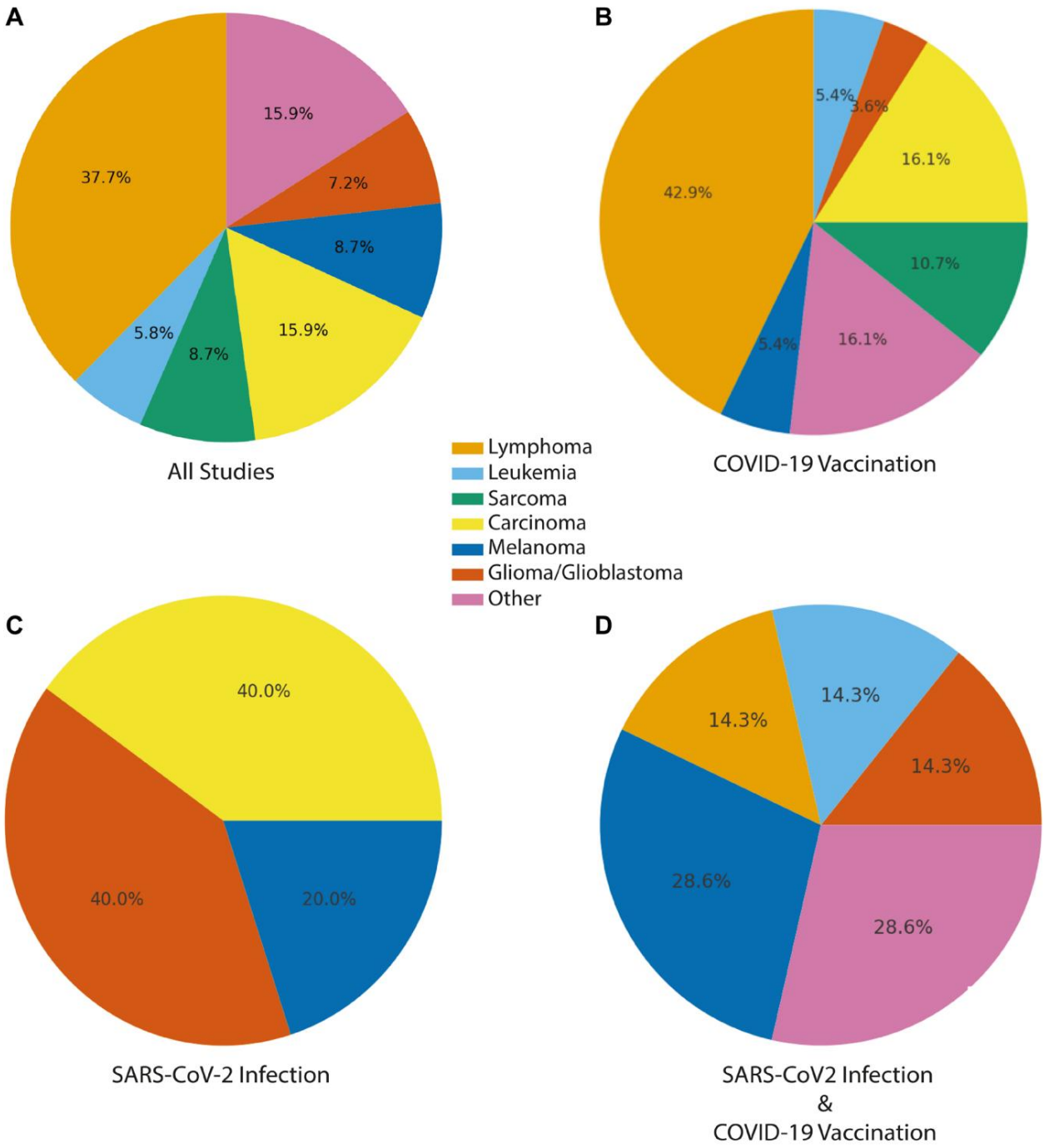
En delmængde af rapporter beskrev tumordannelse eller recidiv på eller nær vaccineinjektionssteder, deltoidregionen, armhulen eller drænende lymfebassiner, herunder tilfælde hvor aksillær lymfadenopati faldt sammen med solid tumormetastase. Virusassocierede malignitetersåsom Kaposis sarkom, Merkelcellekarcinom og EBV-



Figur 1: Fordeling af rapporterede maligniteter efter COVID-19-vaccinetype. Fordeling af vaccineformuleringer blandt vaccinerede patienter med rapporteret kræft efter COVID-19-immunisering. De fleste tilfælde involverede Pfizer-BioNTech (BNT162b2; 56%) og Moderna (mRNA-1273; 25%) vacciner, efterfulgt af AstraZeneca/ChAdOx1 (Covishield; 17%) og Johnson & Johnson/Ad26.
COV2.S (8%). En lille del af rapporterne involverede Sinovac (CoronaVac), Sinopharm (BBIBP-CorV) eller andre inaktiverede vacciner, samt uspecificerede mRNA- eller COVID-19-vaccinetyper. Overvægten af mRNA-vacciner afspejler deres udbredte globale anvendelse i undersøgelsesperioden.

Machine Translated by Google

Positive lymfomer blev også identificeret i flere rapporter. De resterende 16 % af publikationerne (11/69) blev kategoriseret som andre eller uspecificerede, hvilket omfattede blandede eller ubestemte tilfælde, ikke-maligne proliferationer, studier, der refererer til "kræft", "tumor" eller "malignitet" uden endelig histopatologisk klassificering, og analyser på populationsniveau, hvor tumortypen ikke var eksplicit angivet.



Figur 2: Fordeling af maligniteter efter vaccination og efter infektion efter tumortype. Fordeling af rapporter med maligniteter eller tumorlignende læsioner tidsmæssigt forbundet med COVID-19-vaccination, SARS-CoV-2-infektion eller SARS-CoV-2-infektion og vaccination. Cirkeldiagrammer viser den proportionale repræsentation af de vigtigste observerede kræftkategorier. **(A)** På tværs af alle studier. **(B)** COVID-19-vaccination, **(C)** SARS-CoV-2-infektion og **(D)** kombineret SARS-CoV-2-infektion og COVID-19-vaccination. Kræfttyper blev konsolideret i syv overordnede kategorier. Karcinom omfatter: brystkræft, prostatakræft, tyktarmskræft, bugspytkirtelkræft, lungekræft, Merkelcellekarcinom, gastrointestinal neoplasi/polypose. Lymfom omfatter også lymfoide neoplasmer, kutane lymfoproliferative lidelser, lymfoproliferativ lidelse. Andet omfatter godartede tumorer, pseudotumorer, blandede tumorer, hjertetumorer, inflammatoriske og ikke-specifikke tumorer (f.eks. myofibroblastiske).

Machine Translated by Google

Tabel 2: Klinisk-patologisk spektrum af lymfomer i rapporter efter vaccination

Afstamning	Undertyper	Nøglefunktioner
T-celle lymfomer	CTCL, LyP, ALCL, AITL, SPTCL, TFH-type, PCGDTCL, T-ALL, T-celleNOS	Domineret af kutane og TFH-afledte enheder; adskillige på injektionssteder; mange indolentor selvopløsende (CD30+).
B-celle lymfomer	DLBCL, follikulært, MZL, CLL	Primært DLBCL; ofte nodal eller aksillær post-mRNAvaccine; typisk de novo; de fleste behandlet med R-CHOP.
NK/ NK-T-celle lymfomer	ENKL (nasal type), NK/T overlap	EBV+ nasale læsioner; én delvis respons på SMILE + stråling; tyder på EBV-reaktivering.
Blandet/ Uspecificerede LPD'er	Stor "uspecificeret/andet" kohorte fra systematisk gennemgang (Cui 2024) og PCLD'er	Aggregerede data uden celleafstamningsopløsning; primært litteratur- eller registerserier.

Specifikke eksempler på kræftformer og deres sammenhæng med COVID-vaccination

Lymfom

Cavanna et al. [26] rapporterer en gennemgang af en serie på otte patienter, der udviklede non-Hodgkins lymfom efter COVID-19-vaccination (Tabel 3), herunder fire mænd og fire kvinder. Fem patienter blev vaccineret med BNT162b2-vaccinen (Pfizer), én med ChAdOx1 nCOV-19-vaccinen (AstraZeneca, Cambridge, Storbritannien), én med mRNA 1273/Spikevax (ModernaTX) og én patient med den rekombinante replikationsinkompetente adenovirus type 26 (Ad26) viral-vektor-baserede COVID-19-vaccine (Janssen Pharmaceuticals, Beerse, Belgien). Et af NHL-tilfældene præsenterede sig med stor højre aksillær adenopati kort efter COVID-19-vaccination (Figur 3A).

Sekizawa et al. [28] beskriver et tilfælde af marginalzone B-celle lymfom hos en 80-årig japansk kvinde, der præsenterede sig med en højre temporale masse, der opstod morgenen efter, at hun havde fået sin første mRNA COVID-19-vaccination (BNT162b2) (Figur 3B). Massen faldt gradvist i størrelse, men varede ved i over 6 uger efter hendes første vaccination (3 uger efter hendes anden vaccination). Ved hendes første besøg viste ultralyd, at massen var 28,5 Å~ 5,7 mm, og computertomografi afslørede flere lymfadenopatier i højre parotis-, submandibulære, jugulære og supraclavikulære regioner. Dette tilfælde rejser muligheden for, at en initial masse muligvis ikke udelukkende består af kræftceller og kan have et element af et værtsrespons, der kan begrænse progressionen afhængigt af immun- eller andre faktorer. I dette tilfælde havde patienten marginalzone B-celle lymfom efter BNT162B2 COVID-19-vaccination.

Sarkom

Bae et al. [21] rapporterede udviklingen af højgradigt sarkom efter den anden dosis af Moderna-vaccinen. En 73-årig kvinde med en tidligere sygehistorie med hypertension, hyperlipidæmi og renal angiomyolipom.

Status efter resektion i 2019 viste forværret hævelse i højre overarm i de sidste to uger. Hun bemærkede hævelsen to til fire dage efter at have modtaget sin anden dosis af Moderna-vaccinen inden for 1 cm fra det tidligere injektionssted. Den fysiske undersøgelse viste bemærkelsesværdige resultater med en 6 cm, cirkulær, mobil, blød masse i højre overarm. (Figur 3C). Li et al. [23] rapporterede udviklingen af klassisk kutan Kaposis sarkom hos en 79-årig mand efter den første dosis af ChAdOx1 nCov-19-vaccinen, uden forudgående SARS-CoV-2-infektion eller HIV-infektion i anamnesen. Patienten udviklede flere rødblå papler på sine ben og fødder, bekræftet som KS gennem histopatologi (Figur 3D). Behandlingen omfattede strålebehandling og sekventiel kemoterapi med doxorubicin. Den potentielle reaktivering af latent HHV-8 af vaccinen antydes gennem mekanismer, der involverer SARS-CoV-2 spike-proteinet og adenovirusvektoren, som kan inducere immunresponser og inflammatoriske veje.

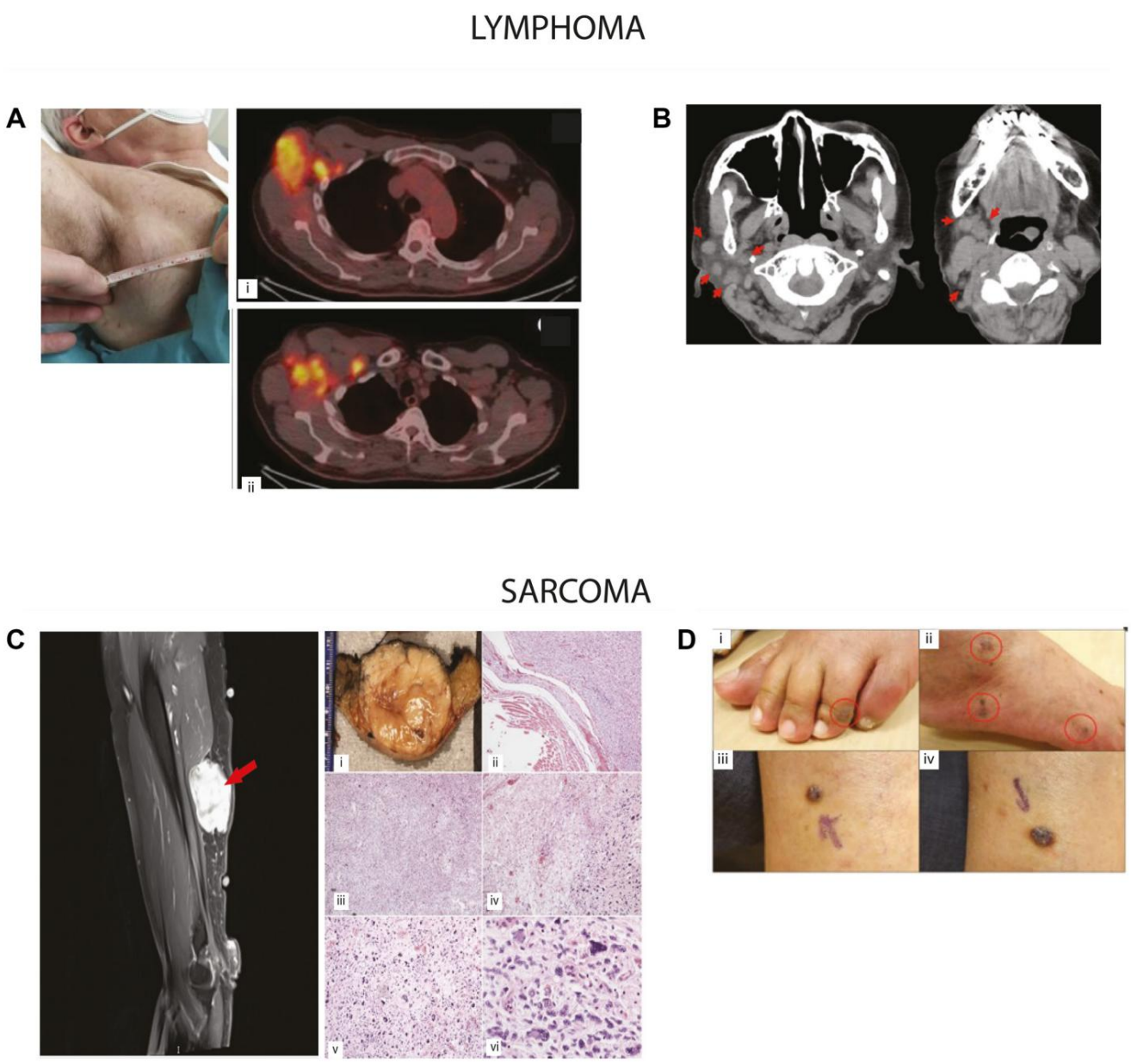
Karcinom

Abue et al. [32] beskriver en caseserie med 96 patienter med diagnosen pankreatisk duktal adenocarcinom (Figur 3E). Gentagne COVID-19 boostervaccinationer var forbundet med dårligere samlet overlevelse hos patienter med kræft i bugspytkirtlen. Analyse viste, at høje niveauer af IgG4, induceret af vaccination, korrelerer med en dårlig prognose. Sano [36] beskrev en 85-årig kvinde, der præsenterede med en asymptomatisk hudlæsion i højre brystkasse inden for en måned umiddelbart efter den 6. dosis af (Pfizer-BioNTech) vaccination. Patienten var blevet diagnosticeret med brystkræft i højre brystkasse to år tidligere og havde gennemgået delvis mastektomi, hormonbehandlinger og blev vurderet til at være i remission. Læsionen blev bekræftet som en hudmetastase, der blev vurderet til at være udviklet gennem potentiel lokal recidiv ved kirurgiske marginer (Figur 3F).

Melanom

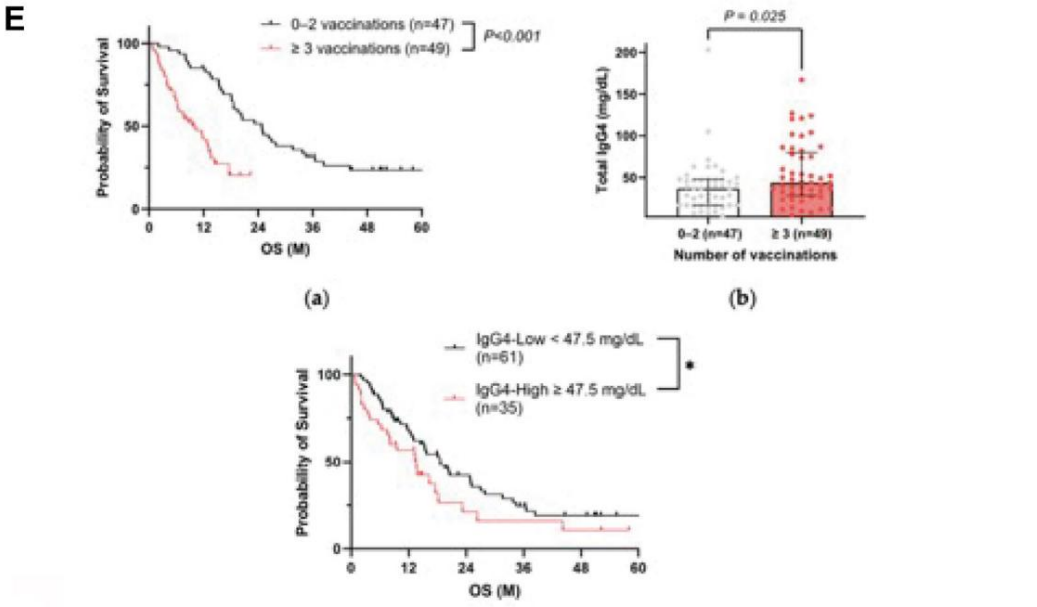
Wagle et al. [56] beskrev en 49-årig indisk mand, der udviklede hurtigt progressivt synstab.

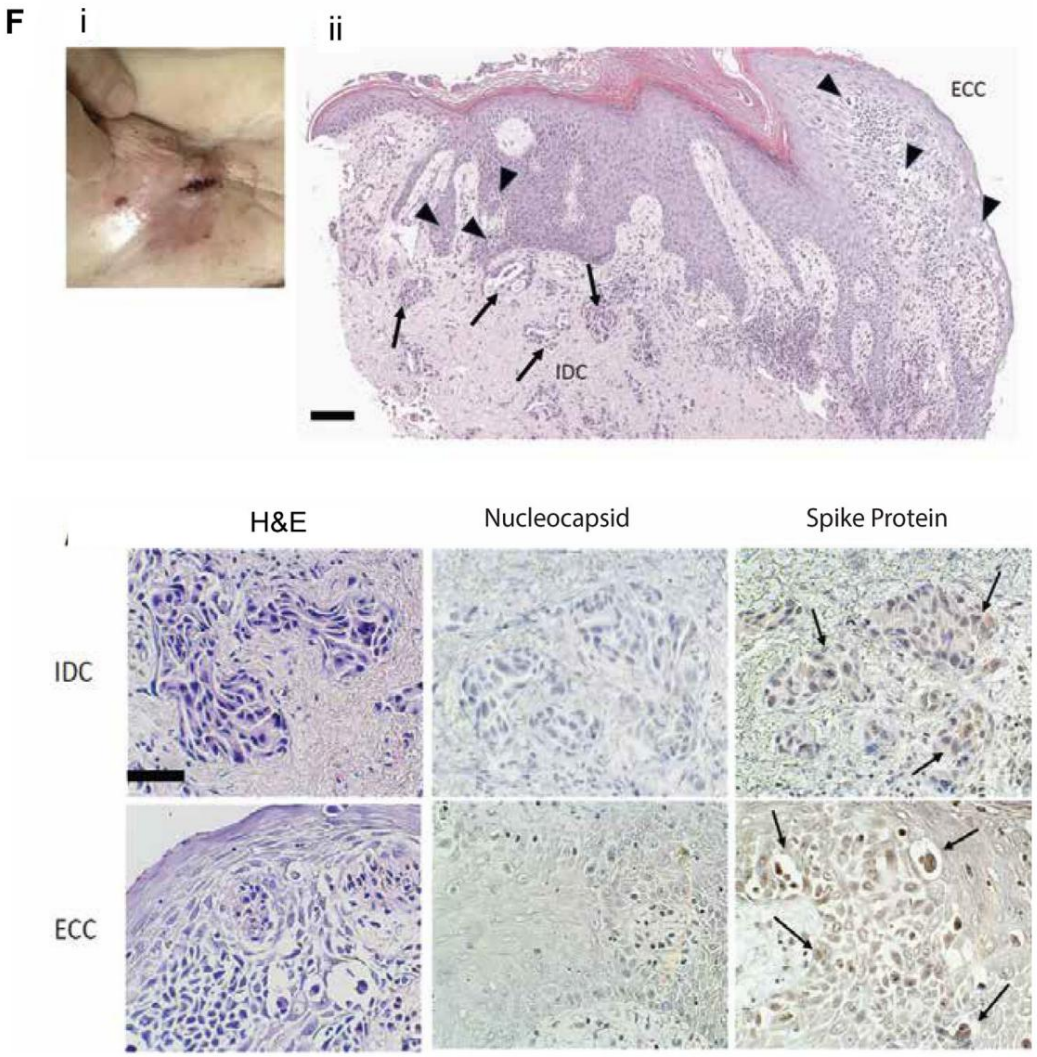
Machine Translated by Google



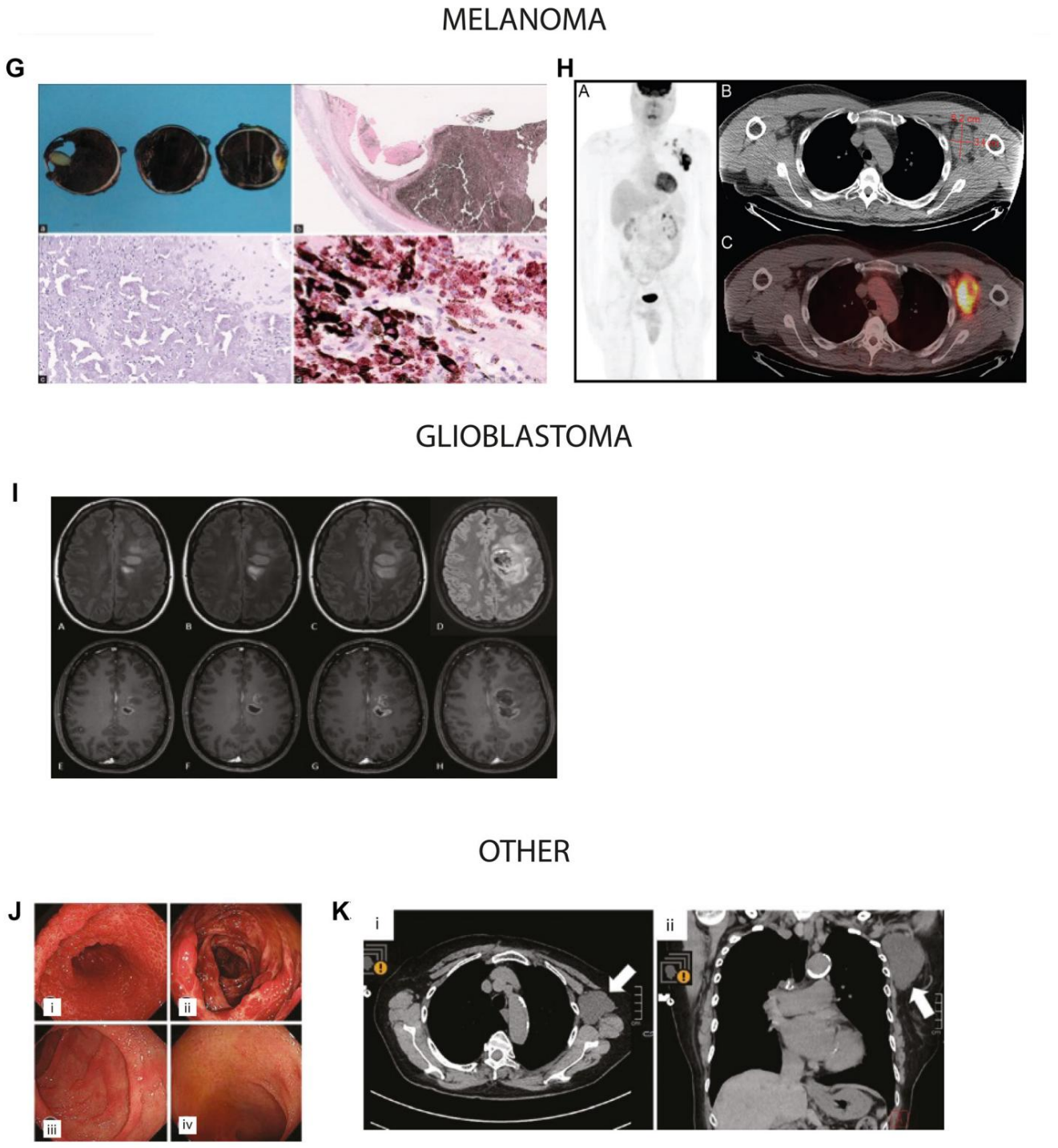
Figur 3: Repræsentative eksempler på kræftformer rapporteret i tidsmæssig sammenhæng med COVID-19-vaccination. Figurerne blev gengivet med tilladelse (Supplerende Tabel 1). Lymfom: **(A)** Axillær adenopati og i) 18-FDG-PET/CT ved baseline i den højre aksillære adenopatimasse og ii) ved multiple aksillære adenopatier og efterfølgende NHL-diagnose efter vaccination.
Billede gengivet fra Cavanna et al., Medicina, 2023. © MDPI. **(B)** Temporal masse efter hendes første BNT162b2-dosis, med vedvarende lymfadenopati på billeddannelse. Aksialt computertomografibillede viser (i, ii) submandibulære og jugulære regioner. Billede gengivet fra Sekizawa et al., Front Med, 2022. © Frontiers. Sarkom **(C)** Højgradigt sarkom, der opstår nær injektionsstedet. En 6 cm stor masse i højre overarm efter anden Moderna-dosis, nær det forrige injektionssted; patologi bekræftede højgradigt sarkom. Billede tilpasset med tilladelse fra Bae et al., Cureus, 2023 © Springer Nature. **(D)** Klassisk kutan Kaposis sarkom tilpasset fra Li et al. Front Med, 2022 © Frontiers. En 79-årig mand udviklede violette papler på benene efter den første ChAdOx1-vaccinedosis; biopsi bekræftede KS. Behandlingen omfattede strålebehandling og doxorubicin. Kliniske billeder af Kaposis sarkom (i) med mørkebrune makuler over venstre fod, (ii) højre fod og større rødlige erytematøse papler på venstre læg (iii, iv). Karcinom **(E)** I en kohorte på 96 patienter korrelerede gentagen boostervaccination med dårligere samlet overlevelse og forhøjet IgG4-niveau af pankreatisk duktal adenocarcinom. Kaplan-Meier-analyse af 96 PC-patienter med kendt vaccinationshistorik og målte IgG4-niveauer, samlede IgG4-niveauer efter antal vaccinationer og Kaplan-Meier-analyse hos PC-patienter efter IgG4-niveauer. Billede tilpasset med tilladelse fra Abue et al. Cancers 2025 © MDPI. **(F)** Et tilfælde af metastatisk brystkarcinom i huden, der udtrykker SARS-CoV-2 spike-protein. Histopatologi af hudmetastaser sammen med IHC for nukleokapsid og Spike-protein. Billeder tilpasset fra Sano, S., J. Derm Sci, 2025. © Elsevier. Melanom **(G)** En makroskopisk undersøgelse af præparatet viser omfattende intraokulær blødning, der involverer både det forreste og bageste kammer, ledsaget af fuldstændig nethindeløsning. H&E-farvet snit viser

Machine Translated by Google





Machine Translated by Google



Svært degenereret, nekrotisk melanocytisk læsion placeret med udbredt nekrose i den melanocytiske tumor. SOX10 IHC bekræfter melanocytiske celler indeholdende cytoplasmisk melanin, spredt mellem talrige SOX10-negative melanofager. Billede tilpasset med tilladelse fra Wagle et al. Indian J Ophthalmo 2022 © Wolters Kluwer. **(H)** PET-billede med maksimal intensitetsprojektion viser markant øget optagelse af radiotracer i venstre aksillære og supraclavikulære lymfeknuder. Repræsentativ aksial CT og tilsvarende fusionerede PET/CT-billeder fremhæver det dominerende lymfeknudekonglomerat. Patienten havde modtaget en COVID-19-vaccination i venstre overarm inden for to måneder før billeddannelse. Billede tilpasset fra Gullotti et al. Radiol Case Rep. 2022 © Elsevier. Glioblastoma **(I)** To patienter (i alderen 40 og 31) præsenterede med nye neurologiske defekter og frontallapsmasser kort efter mRNA-vaccination. Billede tilpasset fra O'Sullivan et al. J of Neurology. 2021 © Elsevier. Andet **(J)** Gastrointestinal polypose identificeret efter COVID-19-vaccination. Billede tilpasset med tilladelse fra Kim et al. Clin Endosc 2024 © Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy **(K)** Axillært lymfangiom hos en 80-årig kvinde tre måneder efter hendes anden Pfizer-BioNTech-dosis; billeddannelse viste et cystisk lymfangiom. Billede tilpasset med tilladelse fra Sasa et al. Surg Case Rep 2022 © Springer Nature.

Machine Translated by Google

Tabel 3: Oversigt over caseserier, der beskriver malignt lymfom efter mRNA COVID-19-vaccination

Sag N	Køn/ Alder (År)	Tid fra vaccination til begyndelsen af Lymfoproliferativ Sygdom	Histopatologisk Undersøgelse	Type af COVID-19 Vaccine	Sted og diameter af Lymfadenopati	Behandling af Lymfom
1	M/67	1 dag efter 1 dosis	DLBCL	BNT162b2	Venstre armhule 6,0 cm	Kemoterapi plus rituximab
2	F/80	2 dage efter 1 dosis	DLBCL	BNT162b2	Venstre armhule 4,1 cm	Kemoterapi plus rituximab
3	F/58	7 dage efter 2 doser	DLBCL	BNT162b2	Venstre cervikalområde 4 cm	Radikal kirurgi plus strålebehandling
4	M/53	3 dage efter 1 dosis	Ekstranodal NK/T-celle lymfom	BNT162b2	Erosive læsioner i overlæben op til 5 mm	Kemoterapi plus strålebehandling
5	M/51	7 dage efter 1 dosis	EBV-positiv DLBCL	ChAdox1 nCOV-19	Mediastinal masse 5 cm	Rituximab
6	F/28	"Et par dage efter 1 dosis"	SPTCL	Ad26 viral-vektor-baseret	Injektionssted, overarm	Cyclosporin plus prednison
7	F/80	1 dag efter 1 dosis	EMZL	BNT162b2	Højre temporale masse	Ingen behandling
8	M/76	10 dage efter boosterdosis	PC-ALCL	mRNA-1273*	Højre arms øvre ydre overflade 6 cm	Ingen behandling

Tabel gengivet fra Cavanna et al., Medicina, 2023. © MDPI. Forkortelser: ALCL: anaplastisk storcellet lymfom; DLBCL: diffust storcellet B-celle lymfom; EBV: Epstein-Barr-virus; EMZL: ekstranodalt marginalzonelymfom; PC-ALCL: primært kutant anaplastisk storcellet lymfom; SPTCL: subkutant panniculitis-lignende T-cellelymfom. *De to foregående vaccinationsdoser var BNT162b2.)

en dag efter at have modtaget en anden dosis af BNT162b2 mRNA COVID-19-vaccinen (Pfizer-BioNTech, USA).
Oftalmologisk undersøgelse viste sekundær snævre vinkelglaukom, bulløs nethindeløsning og omfattende intraokulær blødning. Okulær billeddannelse og bekræftet magnetisk resonansbilleddannelse (MR) viste en dårligt defineret heterogen subretinal læsion, hvor histopatologi bekræftede nekrotisk uveal melanom (Figur 3G).

Gullotti et al. [55] beskrev også en ellers rask 53-årig mand, der præsenterede sig med ipsilateral aksillær lymfadenopati og tilhørende ubehag kort efter at have modtaget en COVID-19-vaccine. Finnålsaspiration udført inden for to måneder efter vaccination afslørede metastatisk melanom og efterfølgende 18F-FDG PET/

CT-billeddannelse viste intens hypermetabolisk aksillær og supraclavikulær lymfadenopati uden identifikation af en primær tumor (figur 3H).

Glioblastom

Tosun et al. [29] rapporterede om en 40-årig mand, der præsenterede sig med venstre hemiparese. Han havde modtaget COVID-19-vaccination 3 uger forinden. MR-scanning af hjernen viste en central cystisk nekrotisk læsion med utydelige grænser i højre frontallap som mild perifer kontrastforstærkning omgivet af mindre nodulære læsioner.

O'Sullivan et al. [84] beskriver også en 31-årig kvinde , der først bemærkede en let svaghed i sit højre ben omkring 7 dage efter at have modtaget den første dosis af en COVID-19 mRNA- vaccine (Comirnaty®BioNTech Manufacturing GmbH, Tyskland). Hun rapporterede først let døsighed og hovedpine uden feber efter vaccinationen, som forsvandt inden for 24 timer. Efter administration af den anden intramuskulære dosis af vaccinationen, 21 dage efter den første, forværredes den eksisterende svaghed i højre ben hurtigt og blev ledsaget af svær hovedpine og kulderystelser om natten. Neurologisk undersøgelse på dag 28 viste en mild central parese af højre ben og følelsesløshed i fodens plantare overflade (Figur 3I).

Andre

Kim et al. [31] beskriver to tilfælde af gastrointestinal polypose (Cronkhite-Canada syndrom) kort efter administration af en mRNA-boostervaccine mod COVID-19. Begge viste talrige erytematøse mave- og kolonpolypper med villi-atrofi i hele tyndtarmen (Figur 3J). Forfatterne bemærker, at timingen, de autoimmune træk og steroidresponsiviteten øger muligheden for, at mRNA-vaccination kan udløse Cronkhite-Canada syndrom hos genetisk modtagelige individer, hvilket berettiger klinisk årvågenhed. Sasa et al. [33]

Machine Translated by Google

Rapport om aksillært lymfangiom efter COVID-19 hos en japansk kvinde i 80'erne, der fik en anden injektion af Pfizer-BioNTech COVID-19-vaccinen i sin venstre deltoidmuskel i 2021 (Figur 3K). Hun havde en historie med højre brystkræft (T1N0M0) og havde gennemgået brystbevarende kirurgi og sentinel node- biopsi i 70'erne. Postoperative opfølgende undersøgelser blev fortsat, og der blev ikke observeret tegn på recidiv, herunder i den venstre aksiale region, før 2021. Der var ingen tegn på traume i den venstre aksiale region. Hendes tidlige bivirkning efter vaccination var mild smerte på vaccinationsstedet på vaccinationsdagen og den følgende dag. 3 måneder efter den anden vaccination bemærkede hun dog hævelse i venstre aksillær.

De novo sygdom versus recidiv eller progression

De fleste publikationer, inklusive alle ovenstående eksempler, beskrev de novo maligniteter eller tilsyneladende "afmaskering" eller aktivering af tidligere subklinisk sygdom. En mindre delmængde fokuserede primært på recidiv, progression eller metastatisk reaktivering hos patienter med en dokumenteret kræfthistorie. Yderligere 13 publikationer rapporterede blandede kohorter, inklusive både nye diagnoser og recidiv, eller gav eksplicit kvantificering af begge kategorier. Kun én publikation skelnede ikke klart mellem nyopstået og tilbagevendende sygdom.

Samlet set indikerer disse mønstre, at det observerede signal i litteraturen ikke er begrænset til recidiv eller opblussen af kendte maligniteter. Snarere involverer en betydelig andel af rapporterne førstegangsdiagnoser af kræft, der er tidsmæssigt forbundet med COVID-19-vaccination eller SARS-CoV-2-infektion, hvilket understreger behovet for at evaluere potentielle mekanismer, der kan bidrage til sygdomsstart, afmaskering eller acceleration.

Tidspunkt for debut

På tværs af de inkluderede studier varierede tidspunktet for kræftdebut efter COVID-19-vaccination betydeligt, hvilket indikerer, at latenstiden ikke var begrænset til et enkelt tidligt vindue. Omkring halvdelen af caserapporterne beskrev diagnoser, der forekom inden for 2-4 uger efter vaccination, hvoraf nogle rapporteredes så tidligt som 7-14 dage. Mange rapporter dokumenterede dog også længere intervaller, herunder diagnoser 2-3 måneder, 4-6 måneder og ud over otte måneder efter vaccination.

Det er vigtigt at bemærke, at rapporter med korte intervaller i sagens natur har større sandsynlighed for at blive genkendt og offentliggjort som tidsmæssigt bemærkelsesværdige.

Derudover opstod hændelsen i mange rapporter, der beskriver diagnoser inden for den første måned, efter en anden dosis eller booster, hvilket komplicerer tilskrivningen til en specifik eksponering og udelukker definitionen af en ensartet latensperiode. Multicenteranalyser karakteriserede ofte latens som variabel, der spænder fra uger til måneder, og adskillige oversigter eller studier på populationsniveau rapporterede gennemsnitlige debutintervaller på cirka 8-9 uger.

Tumorvækstraterne varierer betydeligt mellem tumortyper, fra de hurtigst voksende lymfomer og leukæmier til langsommere voksende solide tumorer [87-92]. Mens en delmængde af publicerede tilfælde rapporterer diagnoser inden for uger efter vaccination, afspejler den bredere litteratur derfor et kontinuum af rapporterede latenser over flere måneder, ofte i sammenhæng med kumulativ eksponering. Disse observationer fortolkes derfor bedst som beskrivende og hypotesegenererende, hvilket understreger behovet for standardiserede latensdefinitioner og systematisk evaluering i passende kontrollerede studier.

Populationsniveau- og registerbaserede studier

Tre store befolkningsanalyser gav en bredere epidemiologisk kontekst som supplement til den casebaserede litteratur. To retrospektive undersøgelser på befolkningsniveau, en i Italien [20] og en i Sydkorea [8], kvantificerede kræftincidens og dødelighedstendenser blandt vaccinerede populationer. Kim et al. [8] analyserede cirka 8,4 millioner individer mellem 2021 og 2023 for at vurdere den kumulative kræftincidens over 1 år efter COVID-19-vaccination ved hjælp af den sydkoreanske nationale sundhedsforsikringstjenestes database. Forfatterne rapporterede statistisk signifikante sammenhænge mellem vaccination og seks specifikke kræftformer, herunder skjoldbruskkirtel- (HR 1,35), mave- (HR 1,34), kolorektal- (HR 1,28), lunge- (HR 1,53), bryst- (HR 1,20) og prostata- (HR 1,69) ved hjælp af propensity score matching og multivariable Cox proportional hazards-modeller. Sammenhængene varierede efter vaccineplatform, med mRNA-vacciner forbundet med skjoldbruskkirtel-, kolorektal-, lunge- og brystkræft, og cDNA/adenovirale vacciner forbundet med skjoldbruskkirtel-, mave-, kolorektal-, lunge- og prostatakræft; Heterolog vaccination var forbundet med skjoldbruskkirtel- og brystkræft. Stratificerede analyser tydede på effektmodifikation efter køn og alder, og boosterdosisanalyser identificerede øgede risici for mave- og bugspytkirtelkræft. Forfatterne understregede, at på trods af justering for målte konfoundere udelukker resterende konfoundering, detektionsbias og begrænset opfølgning årsagssammenhæng, og at resultaterne bør fortolkes som epidemiologiske associationer, der berettiger yderligere undersøgelse snarere end bevis for vaccineinduceret kræftrisiko.

Acuti Martellucci et al. [20] evaluerede sammenhængen mellem SARS-CoV-2-vaccination, total dødelighed og hospitalsindlæggelse for kræft ved hjælp af multivariable Cox proportional hazards-modeller i et populationsomfattende retrospektivt kohortestudie af 296.015 indbyggere i Pescara-provinsen i Italien, der blev fulgt i op til 30 måneder (juni 2021-december 2023). Hospitalsindlæggelse for kræft på et hvilket som helst sted viste sig at være moderat højere blandt vaccinerede personer sammenlignet med uvaccinerede (ÿ1

Machine Translated by Google

dosis: HR 1,23, 95 % CI 1,11–1,37; ÿ3 doser: HR 1,09, 95 % CI 1,02–1,16), med stedspecifikke stigninger primært observeret for kolorektal (HR 1,35), brystkræft (HR 1,54) og blærekræft (HR 1,62) efter ÿ1 dosis, og for bryst- og blærekræft efter ÿ3 doser. Disse associationer varierede efter køn, tidligere SARS-CoV-2-infektion, vaccinetype og forsinkelsestid mellem vaccination og resultat, og blev svækket eller reverseret, når en længere minimumslatenstid på 365 dage blev anvendt. Analyserne justerede for alder, køn, tidligere SARS-CoV-2-infektion og flere komorbiditeter (herunder hjerte-kar-sygdomme, diabetes, KOL, nyresygdom og tidligere kræft), men manglede information om centrale adfærdsmæssige og sundhedsudnyttelseskonfliktfaktorer såsom rygning, kræftscreening og sundhedssøgningsadfærd. Forfatterne bemærker eksplicit, at residual confounding, bias i forhold til raske vacciner, bias i forhold til detektion og afhængighed af hospitalsindlæggelsesdata som en proxy for kræftincidens begrænser årsagsfortolkningen, og de karakteriserer resultaterne som foreløbige og hypotesegenererende snarere end bevis for vaccineinduceret kræftrisiko. Begge studier giver tidlige associationer på populationsniveau snarere end årsagssammenhænge og understreger vigtigheden af langsigtet opfølgning og molekylær korrelation for at skelne sande biologiske effekter fra konfoundere i sundhedssystemet eller adfærdsmæssigt.

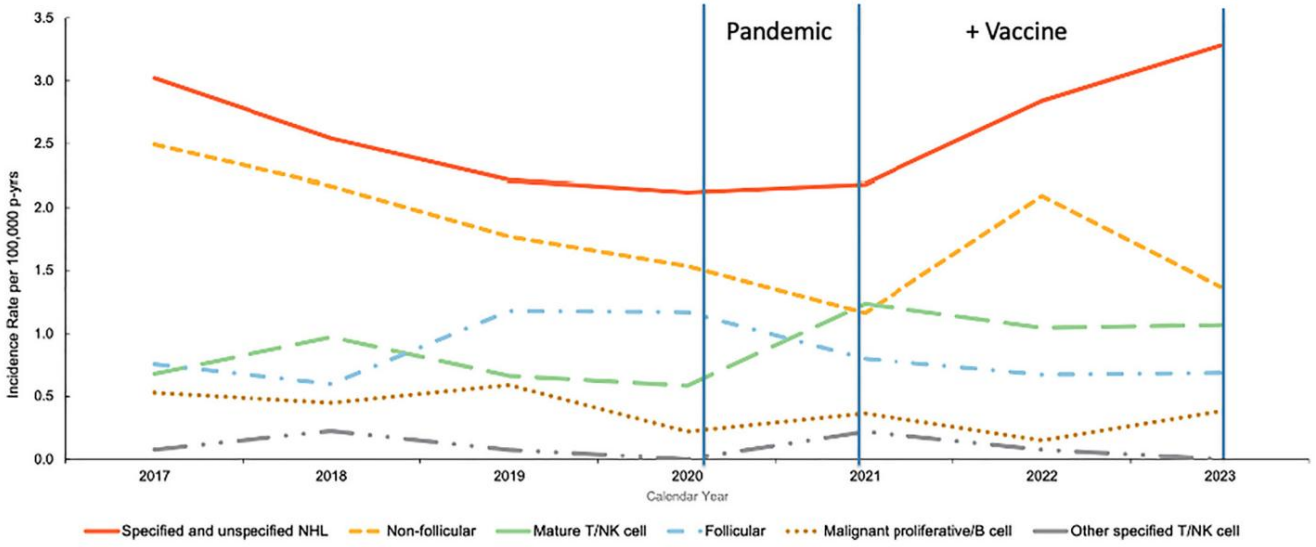
Ud over disse studier på befolkningsniveau blev der også identificeret en nylig rapport fra den amerikanske Armed Forces Health Surveillance Division (AFHSD), der præsenterede analyser på befolkningsniveau af forekomsten af non-Hodgkins lymfom (NHL) blandt aktive amerikanske tjenestemedlemmer fra 2017 til 2023 [85]. Det amerikanske forsvarsministerium (DoD) pålagde COVID-19-vaccination for alle aktive tjenestemedlemmer (~1,3 millioner) fra slutningen af 2020, med næsten universel overholdelse opnået ved midten af 2020; denne kohorte tilbyder et sjældent longitudinelt overblik over kræftincidens i denne overgangsperiode. Ved hjælp af data fra Defense Medical Surveillance System (DMSS) beregnede forfatterne årlige incidensrater (IR'er) pr. 100.000 personår og kategoriserede tilfælde efter lymfomundertype , og intervallet 2017-2020 repræsenterer stort set en baseline før vaccination, hvorimod 2021-2023 afspejler en fuldt vaccineret kræftincidens efter pandemien [86].

(Figur 4).

Det er værd at bemærke, at der begyndte en stigning i modne T/NK-cellelymfomer i overgangsperioden 2020-2021, som strækker sig over perioden med COVID-19-infektion og begyndelsen på udbredt vaccination i militæret. Fra 2021 blev der observeret en stigning på ~50% i specificerede/uspecificerede og ikke- follikulære NHL-subtyper, ledsaget af en vedvarende forhøjet forekomst af modne T/NK-cellelymfomer i forhold til årene før pandemien. Det er værd at bemærke, at forfatterne ikke tilskrev de observerede ændringer i NHL- incidensen til vaccination eller infektion, og analysen var ikke designet til at fastslå årsagssammenhæng på individuelt niveau.

Ændringer i diagnostisk praksis, adgang til og udnyttelse af sundhedsydelser samt pandemirelaterede forstyrrelser i rutinemæssig lægebehandling kan ikke udelukkes fra denne tidstrendanalyse, ligesom det er tilfældet med andre analyser, der er udført i løbet af pandemiperioden. Disse resultater giver dog beskrivende tidsmæssige tendenser inden for en unik og stærkt struktureret population, hvilket giver en epidemiologisk ramme for fremtidige kontrollerede analyser.

Samlet set indikerer disse populationsanalyser kombineret med den casebaserede litteratur, at et kræftsignal berettiger yderligere prospektiv evaluering for at afgøre, om COVID-19-vaccination medfører en målbar kræftrisiko eller blot afspejler overvågnings- og rapporteringsbias.



Figur 4: Årlige incidensrater af non-Hodgkins lymfom (NHL)-subtyper blandt amerikanske militærmedlemmer med aktivt komponent, 2017-2023. Figur tilpasset fra Russell et al. [85] ved hjælp af data fra Defense Medical Surveillance System, der viser en stigning i specificerede/uspecificerede NHL- og modne T/NK-cellesubtyper. Lodrette linjer angiver vigtige tidspunkter: starten af COVID-19-pandemien (begyndelsen af 2020) og begyndelsen af Forsvarsministeriets vaccinemandat (slutningen af 2020-begyndelsen af 2021).

Machine Translated by Google

MATERIALER OG METODER

En omfattende søgning i verdenslitteraturen blev udført ved hjælp af PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar og React19 mellem januar 2020 og april 2025. Kvalificerede publikationer omfattede caserapporter, caseserier, analyser på kohorte- eller populationsniveau, systematiske gennemgange og mekanistiske eller prækliniske studier, der beskrev enten (i) nyopstået, tilbagevendende eller hurtigt progressiv malignitet tidsmæssigt forbundet med COVID-19-vaccination eller SARS-CoV-2-infektion, eller (ii) eksperimentelle beviser, der implicerer vaccine- eller infektionsinducerede immunforstyrrelser i onkogene, proliferative eller metastatiske processer.

Indledende søgninger i PubMed ved hjælp af konventionelle søgeordskombinationer som "COVID-19-vaccine og kræft", "vaccination og kræft", "COVID-19- vaccine og tumor" eller kræftspecifikke termer parret med "COVID-19-vaccine" gav få eller ingen indekserede resultater.

Selv når kendte caserapporter blev brugt som ankre for "lignende artikler", returnerede PubMed ingen relaterede poster. Dette fremhævede en strukturel begrænsning i standardindekseringsveje og nødvendiggjorde en bredere og mere strategisk søgetilgang .

En generel webbaseret søgning (f.eks. Google) returnerede et autogenereret AI-resumé, når der blev søgt efter termerne "COVID-vaccine og kræft", hvilket indikerer, at større sundhedsagenturer, herunder Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og National Cancer Institute (NCI), anbefaler COVID-19-vaccination til personer med kræft og hævder, at vaccinerne anses for sikre for denne befolkningsgruppe og ikke menes at forårsage kræft eller udløse recidiv.

Derfor blev der implementeret en udvidet søgestrategi ved hjælp af kombinationer af generelle og tumorspecifikke termer, herunder: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "spike", "vaccination", "vaccine", "tumor", "kræft", "neoplasi", "malignitet", "recidiv", "progression", "lymfom", "leukæmi", "melanom", "gliom ", "adenokarcinom", "sarkom", "Kaposi", "Merkelcelle", "hjerte" og relaterede beskrivelser. Der blev søgt i databaser ved hjælp af booleske operatorer, varieret termrækkefølge og MeSH/ikke-MeSH-varianter for at undgå ufuldstændig tagging eller atypisk indeksering af caserapporter.

Studierne blev inkluderet uanset patientens alder, køn, geografisk region, kræfthistologi eller vaccineplatform (mRNA, viral vektor eller inaktiveret).
Eksklusionskriterierne bestod af kommentarer, meningskorrespondance , rent teoretiske artikler uden kliniske eller eksperimentelle data og duplikerede case-indgange på tværs af publikationer. Studier mærket som "COVID-associeret" eller "COVID-relateret", især for hjertetumorer, beskrev i sidste ende patienter, der testede negative for SARS-CoV-2 [93]. For metodologisk konsistens ekskluderede vi sådanne rapporter fra den infektionsfokuserede del af analysen, da fraværet af virologisk bekræftelse udelukker at den observerede malignitet kan tilskrives aktiv eller nylig infektion. Referencelister fra systematiske anmeldelser og større casesamlinger blev manuelt screenet for at identificere sekundære citater, der ikke blev fanget i den primære søgning. Alle inkluderede artikler blev uafhængigt krydsrefereret i PubMed, når det var muligt, for at bekræfte indekseringsstatus og sikre fuldstændighed.

Mekanistiske hypoteser, der forbinder COVID-19 -vaccination eller -infektion med onkogene hændelser

De ovenfor beskrevne casestudier og nye data på befolkningsniveau kan repræsentere et tidligt tegn på en mulig sammenhæng mellem vaccination eller infektion og kræft, der berettiger yderligere undersøgelse. Dette rejser spørgsmålet: Hvis der er en sammenhæng, hvad kan så det mekanistiske grundlag for den være?

Virus kan forårsage kræft [94-97]. Forholdet mellem virusinfektion og kræft er veldokumenteret for human papillomavirus (HPV), der forårsager livmoderhalskræft, hoved- og halskræft samt analkræft , som er øget blandt HIV-smittede personer.

Hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) forårsager leverkræft. Epstein Barr-virus (EBV) forårsager nasofaryngeal cancer, Burkitts lymfom og andre kræftformer. Den humane herpesvirus KSHV/HHV-8 forårsager Kaposis sarkom, den humane T-celleleukæmivirus (HTLV-1) forårsager voksen T-celleleukæmi eller lymfom, og Merkle-cellevirus (MCV) forårsager Merkle-cellehudkræft. Adskillige vira mistænkes for at forårsage kræft, herunder SV40 (mesotheliom, primær hjerne- og knoglekræft, blandt andre) og HCMV (glioblastom, medulloblastom, bryst-, tyktarms- og prostatakræft). HIV er stærkt forbundet med Kaposis sarkom, livmoderhalskræft, lymfom, analkræft og andre maligniteter, hovedsageligt gennem immunsuppression og co-infektion med onkogene vira. Det har været kendt i årtier, at virale proteiner målretter værtens tumorsuppressorer såsom p53 og Rb, undertrykker immunsystemet og aktiverer onkogene signaler.

Derudover virker COVID mRNA-vaccinerne ved at instruere målcellerne til at producere SARS-CoV-2 spike-proteinet. Dette sker ved at introducere et syntetisk, modificeret mRNA (mod-mRNA), som inkorporerer ikke- naturlig pseudouridin i sin kodende region for at forlænge mRNA'ets stabilitet ud over det naturlige mRNA.

Introduktion af mod-RNA'et opnås ved hjælp af lipidbaseret transfektion i form af lipid-nanopartikler (LNP'er). Resultatet er en yderst effektiv transfektion af mod-mRNA'et i målceller med en biokemisk og farmakologisk adfærd, der adskiller sig fra naturligt forekommende mRNA. Følgelig transkriberes mod-RNA'et til det fremmede spike-protein (såvel som andre frameshifted proteinprodukter), hvilket fremkalder en robust immunrespons [98-102]. I betragtning af stabiliteten af pseudouridin-modificeret mRNA, sammen med den resterende

Machine Translated by Google

DNA i mRNA-vaccineformuleringerne [103-108], mRNA-vaccinerne leverer eksogent genetisk materiale (DNA og RNA (i form af konstruerede nukleinsyrer)) ind i en patients celler. COVID-19 mRNA-vaccinerne producerer Spike-protein, der er kodet af et stabilt mRNA , og som har vist sig at være langlivet i den menneskelige krop [109, 110]. Disse nukleinsyreelementer er blevet rapporteret at bidrage til post-covid vaccinesyndrom (PCVS/

PVS) [110, 111]. Disse vacciner passer således ind i definitionen af genterapi [112, 113]. På trods af dette er der bestræbelser fra EU's side på at ændre definitionen af genterapi for at undtage mRNA-vacciner fra denne kategori [114].

Selvom der ikke findes studier, der viser en direkte årsagsmekanisme, hvorved mRNA-vacciner inducerer kræft, kan kumulative molekylære effekter fra persistent spike protein [115, 116], immunaktivering og inflammation fra gentagen vaccination [117-119] eller potentialet for genomiske integrationshændelser [120] bidrage til begivenheder, der i teorien kunne manifestere sig i kræftformer efter vaccination eller infektion. I betragtning af den hurtige indtræden af aggressive og sjældne tumorer fra litteraturen, ville kræftformer, der opstår uger til måneder efter vaccination, måske være mere i overensstemmelse med mekanismer, der involverer tumorpromotion, snarere end tumorinitiering *i sig selv.* Mekanismer, der involverer initiering, overvejes dog også. Her præsenterer vi mindst tre biologisk plausible mekanismer , der kan forklare en sammenhæng mellem COVID-19-vaccination og kræft; to af dem overlapper med covid-infektion, immundysfunktion og spike proteinbiologi samt reaktioner på grund af DNA-urenheder begrænset til vaccination.

Immun dysregulering

Kræftens hurtige forekomst, tumorernes anatomiske nærhed til vaccinesteder og de histologiske signaturer af inflammation understøtter immunmekanismer, der fremmer progressionen af latente kloner snarere end de novo carcinogenese. Vi antager to indbyrdes forbundne processer: lokaliseret inflammation og modulering af tumormikromiljøet med forbigående funktionel immunsuppression, der lemper immunovervågningen. Dette kan muligvis forklare hyperprogression af latente eller okkulte kræftceller (figur 5).

Talrige undersøgelser (både mennesker og dyr) har vist, at COVID mRNA-vacciner og infektion udløser produktion af proinflammatoriske cytokiner, herunder interleukin-6 (IL-6), TNF-ÿ og IL-1ÿ, inden for 1-3 dage efter vaccination [121-124]. I tilfælde af vaccination skyldes reaktionen det medfødte immunrespons på mRNA- og lipid-nanopartikel (LNP)-komponenterne, som aktiverer mønstergenkendelsesreceptorerne TLR7/8 og NLRP3 [125-128]. Derfor vil lokal produktion af disse cytokiner forekomme, hvor mRNA og LNP'er biodistribueres, hvilket inkluderer injektionsstedet, drænende lymfeknuder samt andre fjerne steder [129].

IL6 aktiverer STAT3, som driver kræftcelleproliferation, overlevelse, angiogenese og immunsuppression i tumormikromiljøet [130]. TNF-ÿ aktiverer NF-ÿB og AP-1, som også driver celleoverlevelse, proliferation, angiogenese og immununddragelse. TNF-ÿ kan skabe en selvopretholdende inflammatorisk løkke ved at rekruttere myeloidafledte suppressorceller (MDSC'er), tumorassocierede makrofager (TAM'er) og regulatoriske T-celler (Tregs), der undertrykker cytotoksisk T-celleaktivitet og producerer yderligere TNF-ÿ, IL-6 og IL-10. TNF-ÿ inducerer yderligere ekspression af IL-6, CXCL1/2/8 og COX-2, hvilket fremmer yderligere proliferation, angiogenese og immununddragelse [130]. IL-1ÿ opregulerer VEGF, MMP'er og integriner, hvilket fremmer neovaskularisering og ekstracellulær matrixremodellering. IL-1ÿ driver polarisering af makrofager mod den M2-lignende (tumorfremmende) fænotype, udvider Th17-celler og neutrofiler og bidrager derved til kronisk inflammation og et immunsuppressivt tumormikromiljø [130].

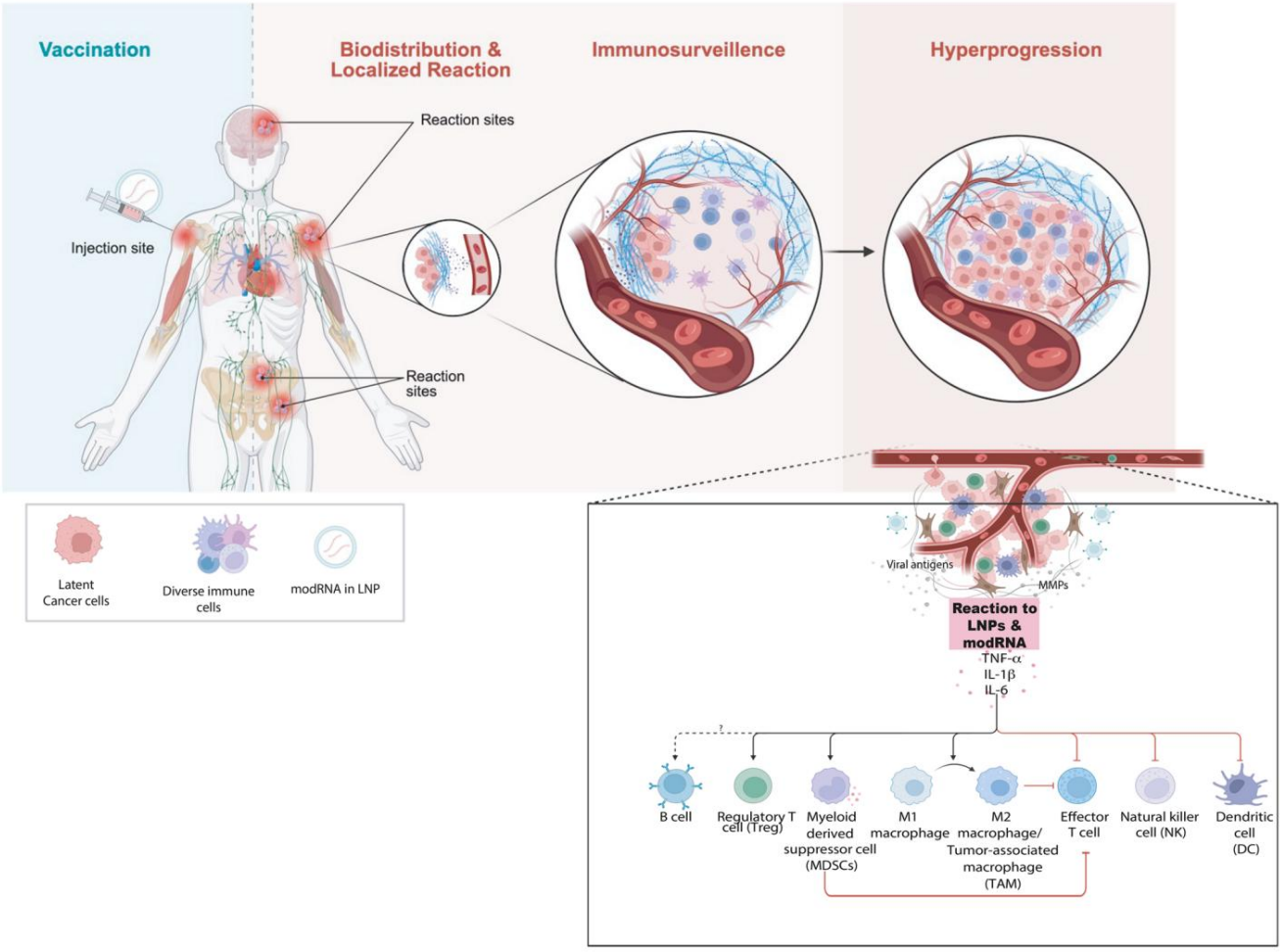
Sammen udgør IL-6, TNF-ÿ og IL-1ÿ et synergistisk proinflammatorisk kredsløb, der er i stand til at stimulere proliferation og angiogenese. Sammen er dette kredsløb kendt for hurtigt at fremme udviklingen af kræft, hvis transformerede eller præmaligne celler allerede eksisterer. Der er faktisk flere rapporter, der viser acceleration af præeksisterende sygdom eller genopvågning fra dvale efter inflammation [74, 131-134]. En synkroniseret bølge af disse tre cytokiner kan give en koordineret inflammatorisk storm, der omdanner indolente eller inaktive transformerede celler til hurtigt prolifererende og angiogene maligniteter (Figur 5). Derfor er der behov for forskning for bedre at forstå, om hypotesen om, at en inflammatorisk cytokinkaskade udløses af mRNA-vaccination, kan bidrage til eller endda føre til kræfthændelser efter vaccination.

Udover at påvirke adfærden af præeksisterende neoplastiske celler, kan denne forbigående cytokin-drevne inflammatoriske stigning også modulere antiviral eller antitumor immunovervågning. IL-6, TNF-ÿ og IL-1ÿ rekrutterer immunsuppressive myeloide populationer og udvider regulatoriske T-celler, samtidig med at de dæmper cytotoksisk T-celleaktivitet, funktioner der er essentielle for at opretholde kontrol over latente onkogene vira såsom EBV, HHV-8 og MCV [135-137]. Observationen af, at flere tilfælde efter vaccination involverede virusassocierede kræftformer (EBV, HHV-8, MCV), rejser derfor muligheden for, at kortvarige ændringer i immunovervågningen kan tillade episodisk viral reaktivering eller progression af virusdrevne tumorer. Mekanisk forhindrer forbigående forringelse af cytotoksisk T-celleovervågning reaktivering og replikation af latente onkogene vira, hvilket fører til ekspression af virale onkogener og proliferation af inficerede værtceller. Lignende processer er veldokumenterede i tilstande med klinisk immunsuppression eller hyperprogression hos patienter, der modtager immuncheckpointhæmmere [138-140].

Machine Translated by Google

Ud over medfødt cytokininduktion har adskillige studier beskrevet forbigående adaptive immunændringer efter mRNA-vaccination eller akut infektion [110, 141–145]. Selvom disse fund generelt fortolkes som et udtryk for fysiologisk immunregulering snarere end åbenlys immundysfunktion, kan de svare til korte perioder med reduceret immunresponsivitet [146-149]. Hvis sådanne vinduer forekommer, hvad enten det er systemisk eller lokaliseret til specifikke vævsnicher, kan de i teorien tillade forbigående ekspansion af latente virale eller neoplastiske kloner. På nuværende tidspunkt er det uklart, om forbigående funktionel immunsuppression forekommer efter mRNA-vaccination, og om den er lokaliseret eller systemisk. Direkte undersøgelser er nødvendige for at afgøre, om medfødt cytokininduktion og adaptiv immunmodulering kan bidrage til eller påvirke kræfthændelser efter vaccination hos modtagelige individer.

Beviser, der understøtter disse mekanismer, er blevet foreslået efter selve SARS-CoV-2-infektionen. For eksempel rapporterede Gregory et al. [74] aggressivt glioblastom i median 35 dage efter COVID-19-infektion, en hos én patient dokumenteret COVID-19-vaccine før diagnosen. Den hurtige indsættende effekt af glioblastom blev tilskrevet immunforstyrrelser, som delvist kan skyldes neurotropismen af SARS-CoV-2 [150, 151] eller biodistributionen af LNP'erne [125, 127, 129] og immunresponset på dette. Spike-protein er faktisk blevet lokaliseret til hjernevæv såvel som glioblastomceller og makrofager, der omgiver tumorcellerne [87]. Hu et al. [72] demonstrerede ligeledes, at direkte viral eksponering og tilstedeværelsen af Spike-protein med cytokinmedieret skade i gliomorganoider øgede tumorcelleproliferation og invasivitet, hvilket understøtter en model for infektionsdrevet tumorstimulering. For brystkræft, Chia



Figur 5: Foreslået mekanisme for tumorhyperprogression efter COVID-19-vaccination. (A) Konceptuel model, der illustrerer, hvordan podning med mRNA-vaccine fører til immunreaktioner afhængigt af dens biodistribution. Stærk immunstimulering kan tilsidesætte immunovervågning af latente kræftceller og udløse tumorhyperprogression. **(B)** Skematisk repræsentation af de vigtigste immuncelletyper, der påvirker tumorvækst og immunregulering efter mRNA-vaccineeksponering. LNP-indkapslet modificeret mRNA (modRNA/mRNA) interagerer med medfødte immunsensorer, der ændrer cytokinsignalering (TNF-ÿ, IL-1ÿ, IL-6) og immuncellepolarisering, hvilket fører til immunsuppression og reduceret cytotoksisk CD8ÿ T-celleaktivitet. Ekspansion af myeloidsuppressorpopulationer, sammen med pro-tumor cytokin-feedbackloops, fremmer accelereret tumorcelleproliferation og immununddragelse. Ubalancen mellem antitumor- (M1, CD8ÿ, NK) og pro-tumor- (M2, Treg, MDSC) netværk favoriserer tumorhyperprogression.

Machine Translated by Google

et al. [74] viste, at respiratoriske virusinfektioner, herunder SARS-CoV-2, hurtigt kunne vække sovende metastatiske brystkræftceller i lungen gennem interferon-drevet aktivering af STAT1-NF-ÿB-aksen, hvilket omdanner den lokale niche til en pro-metastatisk tilstand. Både virussen og mRNA-vaccinerne aktiverer medfødte immunsensorer og fremkalder komplekse cytokin- og interferonresponser, der kan omdanne tumor-immun-grænsefladen.

Samlet set tyder disse observationer på, at akut inflammatorisk aktivering, kortvarig immunrefraktoritet og forbigående afbrydelser i cytotoksisk overvågning danner en biologisk plausibel ramme, hvorigennem vaccination kan påvirke og fremme adfærden hos præeksisterende eller latente neoplastiske celler. Den immunologiske mekanisme antyder, at infektion og vaccination kan operere langs et fælles biologisk kontinuum, der primært adskiller sig i intensitet, biodistribution og persistens af de immun- og molekylære forstyrrelser, de inducerer. Selvom der endnu ikke er direkte årsagssammenhænge tilgængelige, understreger konvergensen af medfødte cytokin-stigninger, forbigående modulering af T- og B-celledynamik og signaler forbundet med immunregulering vigtigheden af yderligere undersøgelse. Det vil være afgørende at afklare størrelsen, varigheden og vævsspecificiteten af disse immuntilstande efter vaccination for at bestemme , om og hos hvilke individer de har klinisk relevans for kræftprogression eller tilbagefald.

Spike proteinbiologi

Transformationen af en normal celle til en kræftcelle involverer forstyrrelse af flere sikkerhedsforanstaltninger, der kontrollerer cellevækst, overlevelse og DNA-reparation. Laboratoriestudier har vist, at spike-proteinet, uanset om det produceres ved infektion eller vaccination, har biologiske aktiviteter [110, 145, 152-158] med onkogent potentiale [159-161]. For eksempel har spike-proteinfragmenter, udover at interagere med ACE2-receptorer, vist sig at interagere med NRP-1, integriner og TLR'er, hvilket fører til VEGF/NRP-1-signalering [155, 162, 163]. Spike-protein har også vist sig at inducere DNA-skade [160, 164, 165] og ændre p53-signalvejen under oxidativ stress [164, 166]. Derfor kan sådanne interaktioner mellem spike- protein og disse signalveje i teorien bidrage til cellulær transformation, både fra vaccinen, men også fra infektion, især hvis spike-proteinet forbliver til stede længe efter vaccination eller fra flere COVID-infektioner.

Det er rapporteret, at spikeproteinet produceret af vaccinerne vedvarer i uger, måneder og endda år [109, 110, 116, 167-170] efter vaccination, hvilket giver potentiel langsigtet aktivitet i cellerne. Desuden adskiller det stabiliserede Spikeprotein produceret af covid-vaccinerne (Spike-2P) sig fra det naturlige protein i SARS-CoV-2, da det indeholder to prolinsubstitutioner (K986P og V987P), der muliggør stabilisering [171]. På grund af dette vil det være vigtigt at vurdere, om kræftincidensen korrelerer med variantens spikeproteinekspression (eller persistens) i kroppen, men også om det er denne version, der er til stede i tumorer, som det er blevet rapporteret i gliom og astrocytom [73] samt metastatisk brystkræft [36]. I en nylig caserapport om metastatisk brystkræft i huden, opstod læsionen inden for en måned efter den 6. vaccinationsdosis (Pfizer-BioNTech), og de metastatiske kræftceller blev farvet for spikeprotein, men ikke for nukleokapsidprotein fra SARS- Cov-2-virus ([36], figur 3F), hvilket tyder på, at det var vaccineafledt spikeprotein. Derfor kan kronisk eksponering for et stof med biologisk aktivitet, der forstyrrer cellecyklus og DNA-skaderesponsveje, repræsentere en ny ætiologisk faktor for kræft. Af betydning og relevans for glioblastom eller andre centralnervesystempatologier (CNS) efter enten COVID-infektion eller vaccination kan CNS-tropismen af spikeprotein være [150, 151, 172].

DNA-kontamineringer

Resterende DNA i biologiske lægemidler er et veletableret og anerkendt biprodukt fra vaccinefremstilling med begrænsninger fastsat af FDA og Verdenssundhedsorganisationen (WHO), men kun for nøgent DNA, ikke LNP-indkapslet DNA [173]. DNA-urenhederne i mRNA-vacciner opstår på grund af biproduktet fra in vitro-transkription [174] og kan omfatte dobbeltstrenget DNA (dsDNA), abortive RNA'er og RNA:DNA-hybrider [103, 174]. De er indkapslet af nanolipider, hvilket giver mulighed for mere stabil og effektiv adgang til celler, hvilket øger risikoen for integration [128, 175, 176].

Desuden overstiger det resterende DNA i mRNA-vaccineformuleringerne [103-108] fra fremstillingsprocessen de etablerede grænser, selv for nøgent DNA. Studier har direkte sammenlignet transfektionseffektiviteten af nøgent DNA med LNP-indkapslet DNA og vist, at integrationen af lipidbaseret transfektion er signifikant højere end nøgent DNA [175]. Desuden er skelet- og hjertemuskler velkendte for at optage (og endda udtrykke nøgent plasmid-DNA) *in vivo* [177-179]. Det er værd at bemærke, at en undersøgelse af hjertetumorer i perioden efter COVID afslørede både en stigning på 1,5% i tumorincidens og ekspressionen af spikeprotein med tumorerne, især i dem, der er forbundet med vaccination [86].

Mængden af resterende DNA, der er rapporteret i adskillige uafhængige vurderinger, overstiger anerkendte grænser for nøgent DNA, og størrelsesfordelingen af DNA-fragmenter, kombineret med forbedret transfektionseffektivitet på grund af LNP'er, øger muligheden for genomisk insertion. Derudover , fordi SV40-regulatoriske elementer er til stede i BNT2b-vaccinens urenheder [180], kan dette DNA, når det indsættes i genomet, ændre ekspressionen af tilstødende sekvenser og/eller normal genregulering og øge det tumorigeniske potentiale [120, 181]. Fremmed DNA, især når det leveres i de stærkt inflammatoriske LNP'er [182], kan aktivere medfødte immunregistreringsveje, herunder den cytosoliske cGAS-STING og endosomal Toll-lignende receptor 9 (TLR9), hvilket fører til type I interferon- og inflammatoriske cytokinresponser [183, 184].

Machine Translated by Google

Grænserne for DNA-urenheder blev fastsat for nøgent DNA [185], ikke LNP-indkapslet DNA, hvilket forårsager øget cellulær optagelse og intracellulær persistens af DNA-fragmenter. Dette vil øge muligheden for insertionsmutagenese, der fører til mulige genomiske omlejringer, samt integration og ekspression af persistent spike-protein, forstyrrelse af normal genregulering, samt mulig aktivering af proto-onkogene veje eller inaktivering af tumorsuppressorer . Faktisk viser *in vitro* -studier genomiske integrationsrater på ~1-10% af initialt transficerede celler med lipidbaserede leveringssystemer [120]. Der er ikke udført studier, der viser, at niveauet af DNA-urenheder i vaccinerne er utilstrækkeligt til at transficere celler, og studier har heller ikke udelukket muligheden for integration.

Huller i viden

Trods den hidtil usete globale skala af COVID-19-vaccination er der fortsat store huller i vores forståelse af, hvordan mRNA-vaccineplatforme interagerer med grundlæggende forsvarsveje for værten, vævshomeostase og tumorbiologi. Disse huller spænder over molekylær, cellulær, organismisk og populationsbiologi. Der mangler data, der forbinder mRNA-vacciner, og især COVID-19 mRNA-vacciner, med biologiske konsekvenser efterfølgende.

På molekylært niveau mangler der store videnshuller vedrørende, hvordan kemiske og strukturelle modifikationer af SARS-CoV-2 spike-proteinet, nukleosid- og aminosyresubstitutioner (f.eks. N1 -methylpseudouridin) og LNP-formuleringer påvirker værtscellesignalering, genomisk stabilitet og immunregulering. Vaccineteknologi har fokuseret på at maksimere antiviral immunogenicitet, men der vides langt mindre om potentielle kollaterale interaktioner mellem spike-proteinekspression, tumorundertrykkende midler, DNA-skade eller stressresponsveje, der utilsigtet kan moduleres under intens immunaktivering eller ændret cellulær signalering, der påvirker værtens forsvar mod kræft.

Sondringen mellem vaccinationsrelateret tumorinitiering og -promotion forbliver også uafklaret.
Der er ingen empirisk validering af, at vaccination kun accelererer præeksisterende sygdom snarere end også at initiere nye maligniteter. Fordi somatiske mutationer og inaktive neoplastiske celler er allestedsnærværende i voksent væv, kan kort latenstid for tumorer over uger til måneder afspejle fremme af latente kloner snarere end de novo carcinogenese, et fænomen, der er i overensstemmelse med hyperprogression observeret i undergrupper af patienter, der modtager immuncheckpoint-hæmmere [138, 139]. Onkogene drivere såsom MDM2/MDM4-amplifikation eller EGFR-amplifikation, overekspression eller mutationer er blevet impliceret i hyperprogression [138, 140, 186] og metastatisk aggressivitet [187, 188], hvilket tyder på, at vaccineinducerede cytokin- eller checkpoint-skift kunne teoretisk set konvergere på lignende onkogene veje.
Det er også uklart, hvordan mRNA-vacciner rettet mod SARS- CoV-2 kan sensibilisere tumorer over for immuncheckpoint- hæmmere, som det for nylig er blevet foreslået [19].

Cellulære og immunologiske huller

På celleniveau er der begrænset mekanistisk forståelse af, hvordan mRNA-vaccinekomponenter, spike- proteinpersistens eller gentagen immunaktivering former medfødt-adaptiv immunoverhøring, især i dendritiske celler, makrofager og stromale kompartmenter. De molekylære udløsere og langsigtede immunkonsekvenser af en hyperinflammatorisk respons observeret i både alvorlig COVID-19 og sjældne postvaccinationshændelser [189] er fortsat dårligt karakteriseret. Lige så uudforsket er mikrobiomets rolle i modulering af vaccineresponsivitet, systemisk inflammation og tumorpromotering.

Forståelse af, hvordan antigenpersistens, cytokinpolarisering og mønstergenkendelsesreceptoraktivering påvirker lokal vævsombygning, cellulær senescens og pro-tumorigen inflammation, repræsenterer et kritisk udækket behov.

Værtsmodtagelighed og biodistribution

På organismeniveau ligger den største usikkerhed i heterogeniteten af værtens modtagelighed. For eksempel er heterogeniteten af individuelle forskelle i baseline-tilstanden for aktivering, responsivitet og regulering som reaktion på COVID-19-vaccination blevet rapporteret [190]. Desuden er heterogeniteten af DNA-reparation, epigenetisk plasticitet og cytokinresponsniveau heller ikke velforstået og modulerer sandsynligvis vaccinerespons og -risiko. Variabel LNP-biodistribution, herunder optagelse i lever, milt, knoglemarv og lymfoidt væv, kan ændre både immunstyrken og potentielle off-target-effekter, men disse parametre er ikke blevet systematisk profileret hos mennesker. Der mangler også data om, hvordan vaccination under eller kort efter SARS-CoV-2-infektion eller kumulativ eksponering for flere mRNA-doser påvirker langvarig immunhomeostase og tumorovervågning. Interaktioner mellem vaccineinduceret inflammation og latente onkogene vira (f.eks. EBV, HHV-8, MCPyV) er fortsat særligt underudforskede.

Befolknings- og epidemiologiske huller

På populationsniveau er omfattende epidemiologiske undersøgelser fortsat begrænsede og ofte ufyldestgørende. Eksisterende registre integrerer sjældent molekylære eller immunologiske korrelater, hvilket hindrer årsagssammenhænge. Desuden var nuværende lægemiddelovervågningssystemer ikke designet til at detektere sjældne, men biologisk informative onkologiske hændelser,

Machine Translated by Google

skaber en blind vinkel mellem individuelle caserapporter og aggregerede sikkerhedsanalyser. Robust longitudinel opfølgning af vaccinerede kohorter med integreret molekylær profilering vil være afgørende for at skelne sande biologiske signaler fra baggrundsincidens og for at identificere modtagelige undergrupper.

Alternative forebyggende og terapeutiske strategier

At adressere centrale videnshuller vil kræve udforskning af komplementære antivirale strategier, der reducerer infektionsrisikoen og samtidig minimerer forstyrrelser hos værten. For eksempel har MEK-hæmmere vist sig at undertrykke ACE2-ekspression og virusindtrængen [191], men værtsrettede antivirale midler har fået ringe opmærksomhed. Ligeledes kunne styrkelse af det medfødte immunforsvar gennem midler, der øger mønstergenkendelsesreceptorsignalering eller interferonresponser, teoretisk set mindske både COVID-19-infektion og kræftrisiko ved at genoprette en afbalanceret immunovervågning. Der findes faktisk tilgange, der er valideret af FDA for godkendte immunmodulatorer [192] og nye analoger [193].

Der er store huller i den retsmedicinske evidens til at evaluere spredningen af COVID-infektion eller COVID-vaccine-spikeprotein i kræftvæv samt virkningerne på cellulære vækstkontrolveje *in vivo.* Vi har i øjeblikket ingen vævsniveau-, mekanistiske eller molekylære undersøgelser, der sporer, hvor spikeprotein lokaliseres i kroppen efter infektion eller vaccination, især i tumorer. Ingen systematisk forskning har kortlagt spikeproteinfordelingen i tumorer (solid eller hæmatologisk), hverken gennem immunhistokemi, massespektrometri, RNA *in situ* -hybridisering eller andre molekylære vævssporingsmetoder. Der har stort set ikke været nogen in vivo-undersøgelser (dyre- eller humane tumorprøver), der viser, hvordan eksponering for spikeprotein påvirker proliferation, signalering, apoptoseveje, tumor-immuninteraktioner eller regulering af onkogen/tumorundertrykker.

Kort sagt står feltet over for sammenkoblede videnhuller, der omfatter ufuldstændig molekylær karakterisering af vaccine-vært-interaktioner, utilstrækkelig mekanistisk undersøgelse af immunforstyrrelser og vævsombygning, dårligt definerede værtsmodtagelighedsfaktorer og begrænset longitudinel overvågning. At bygge bro over disse huller vil kræve tværfaglig forskning i flere skalaer.

Begrænsninger

Resultaterne af denne gennemgang bør fortolkes inden for en række vigtige begrænsninger, der er forbundet med den tilgængelige litteratur og studiedesignet. For det første, selvom der er offentliggjort større studier, er de fleste rapporter beskrivelser af enkeltpatienter eller små caseserier. Mange rapporter mangler dokumentation af præeksisterende tilstande, tidligere onkologisk historie, samtidige infektioner eller medicin , der kan forstyrre fortolkningen. Derfor, selvom disse Observationer er værdifulde for tidlig signaldetektion, da de er meget modtagelige for publikationsbias og selektiv rapportering. Det er plausibelt, at tilfælde, der opfattes som usædvanlige eller tidsmæssigt forbundet med vaccination, fortrinsvis indsendes til offentliggørelse, mens fraværet af sammenlignelige kontrolobservationer begrænser slutninger vedrørende incidens eller relativ risiko.

For det andet introducerer heterogeniteten i studierne, der spænder over både mRNA- og ikke-mRNA-vaccineplatforme, doser, populationer og diagnostisk standardisering, vigtige variationer, når det kommer til sammenhængene mellem mRNA-vacciner og andre COVID-19-vacciner. De mekanistiske hypoteser, der foreslås her, forbliver spekulative i mangel af direkte *in vivo-studier.* validering. Ingen aktuelle studier har vist onkogen transformation eller tumorinitiering, der kan tilskrives COVID mRNA-vaccinen eller dens komponenter. Dyreforsøg har heller ikke vist vaccineinduceret tumorprogression. Disse mekanismer bør derfor betragtes som biologisk plausible modeller, der berettiger til målrettede eksperimentelle undersøgelser.

Endelig baserede denne litteraturgennemgang sig på offentligt tilgængelig litteratur, der manglede standardindeksering af medicinske emneoverskrifter (MeSH) for fagfællebedømte artikler. Resultaterne af denne gennemgang viser, at der faktisk findes en mængde litteratur om dette emne på tværs af mange tidsskrifter, som ikke er velindekseret eller krydsrefereret ved hjælp af åbenlyse indekseringsvokabularer, der forhindrer dem i at blive fundet ved konventionelle databaseforespørgsler . Dette pålægger iboende begrænsninger både for datafuldstændighed og verifikation, men også for at identificere huller i viden.

Etiske overvejelser

Forskellige discipliner anvender forskellige standarder for evidens, der bruges til at bestemme standardbehandling, som bør deles bredt. I 2025 er der en stor kløft omkring offentliggjort evidens, der ikke når en vis standard på befolkningsniveau, og som af nogle opfattes som "misinformation" eller "frygtpropaganda". Inden for onkologi er der en standard, der har været gældende i årtier for, hvordan bivirkninger ses i forbindelse med lægemiddeludvikling såvel som i klinisk praksis. En enkelt alvorlig bivirkning skal rapporteres til institutionelle vurderingsnævn (IRB'er) og regulerende agenturer som FDA. mRNA-vaccinerne inkorporerer mekanismer, der almindeligvis er forbundet med genterapiteknologier, selvom deres lovgivningsmæssige gennemgang fulgte vaccinevejen snarere end de kriterier, der normalt anvendes på humane genterapiprodukter, som evalueres grundigt. Kræft (herunder insertionsmutagenese , klonal ekspansion, leukemogenese og behandlingsrelateret malignitet) er et centralt sikkerhedsendepunkt, som genterapiregler eksplicit er designet til at overvåge, men vacciner er det ikke.

Machine Translated by Google

Hvad angår COVID mRNA-vacciner, findes der i USA og globalt intet informeret samtykke, der omfatter alle kendte og potentielle bivirkninger. Alle kendte og potentielt alvorlige bivirkninger skal oplyses i vaccineinformationsblade og informerede samtykkeerklæringer , og det er vigtigt, at læger og andre sundhedspersonale er veluddannede om risici, uanset hvor sjældne de er. Et vigtigt eksempel , der førte til ændringer i praksis i USA efter årtier, hvor der ikke blev testet for DPYD. Denne nu obligatoriske test identificerer patogene eller varianter med reduceret funktion i DPYD (dihydropyrimidindehydrogenase)-genet, der forringer metabolismen af 5-FU/capecitabin. Ændringer i praksis er sket for nylig og er blevet i overensstemmelse med europæisk praksis for at reducere risikoen for alvorlig toksicitet fra eksponering for 5-fluorouracil-kemoterapi.

Kræftmodtagelighed varierer mellem individer i befolkningen afhængigt af genetiske og miljømæssige faktorer, og en voksende mængde litteratur tilføjer socioøkonomiske faktorer, der interagerer med de to andre faktorer på komplekse måder. Det er sandsynligt, at modtageligheden for kræft efter COVID-vacciner varierer meget inden for befolkningen, hvor nogle individer har større risiko. Det er vigtigt at anerkende disse problemstillinger og studere dem for at udvikle forbedret vejledning til en risiko-fordel -analyse i forbindelse med informeret samtykke.

Den lange tidsramme, der kræves for at fastslå eller udelukke årsagssammenhæng inden for onkologi, måles ofte i år eller årtier. Dette bør ikke mindske det umiddelbare etiske ansvar for at give nøjagtige og aktuelle oplysninger til personer, der overvejer vaccination eller yderligere boostere. Det faktum, at definitiv årsagssammenhæng kræver mekanistiske studier, longitudinelle kohorter og store epidemiologiske analyser, bør ikke tages som en begrundelse for at tilbageholde nye kliniske observationer eller biologisk plausible bekymringer. At sikre, at klinikere og patienter har adgang til udviklende evidens, herunder sjældne, men mekanistisk troværdige bivirkninger, er i overensstemmelse med kerneprincipperne for medicinsk etik og styrker offentlighedens tillid ved klart at afgrænse, hvad der er kendt, hvad der forbliver uløst, og hvilket arbejde der er igangværende. Informeret samtykke skal tilpasses, efterhånden som nye data akkumuleres, selv når årsagssammenhænge forbliver åbne, og dette antager ikke bias i forhold til, hvad fremtidig undersøgelse i sidste ende vil vise.

KONKLUSIONER

Den samlede verdensomspændende evidens fra 2020–2025 understreger en biologisk plausibel forbindelse mellem COVID-19-vaccination og kræft. De tilbagevendende kliniske fund, der er dokumenteret i mange rapporter om de novo kræftudbrud, hurtig tumorprogression, viral reaktivering og genopvågning af inaktiv sygdom, fremhæver kritiske huller i viden og forståelse af, hvordan store immunændringer produceret af vaccinen interagerer med kræftbiologi.

Både SARS-CoV-2-infektion og COVID-19-vaccination involverer overlappende biologiske pathways, der i princippet kan påvirke kræftrisikoen, men de adskiller sig i mekanisme, størrelsesorden, biodistribution og varighed af deres virkninger. Fælles mekanismer omfatter aktivering af det medfødte immunsystem, robust interferonsignalering , cytokininduktion, oxidativ stress og forbigående forstyrrelse af immuncellehomeostase. Disse ændringer kan teoretisk set afsløre latente maligniteter, fremme klonal ekspansion af præeksisterende mutantceller eller skabe mikromiljømæssige kontekster, der tillader tumorprogression .

Derudover inducerer både infektion og vaccination spike-proteinekspression, som interagerer med ACE2-udtrykkende væv og kan udløse endotelaktivering, inflammation og cellulære stressveje, der er involveret i onkogen signalering. Begge kan også føre til langvarige inflammatoriske og vævsskadede tilstande, som alle kan bidrage til genomisk ustabilitet, epigenetisk remodellering og kronisk immunforstyrrelse.

Der er dog unikke mekanismer, der adskiller COVID-19-vaccination fra naturlig infektion. Vaccination involverer udbredt biodistribution, intracellulær optagelse og persistens af modificerede nukleinsyreskabeloner, der driver syntesen af et unaturligt Spike-protein både på injektionsstedet, men også i hele kroppen. Tilstedeværelsen af resterende eller fragmenteret DNA kombineret med LNP- medieret levering til immun- og ikke-immunvæv og vedvarende spike-ekspression i måneder til år repræsenterer vaccinespecifikke faktorer, der teoretisk set kan fremme insertionsmutagenese, forstyrre immunovervågning eller accelerere væksten af præeksisterende maligne kloner. Som sådan er der meget at lære fra humane vævs- og blodprøver samt obduktioner for bedre at forstå samspillet mellem COVID-infektion, vaccination og kræftmekanismer.

Med dette formål skal Spike-proteiners tilstedeværelse og persistens sammen med de biologiske effekter, der er celleautonome eller afhænger af værtens immuninteraktioner, undersøges for at etablere forbindelser til kræftinitiering og -progression. Derfor foreslår vi, at tumorer, der opstår efter dokumenteret SARS-CoV-2-infektion eller efter COVID-19-vaccination, evalueres ved hjælp af en standardiseret immunhistokemisk klassifikationsramme.

Dette bør som minimum omfatte vurdering af virale antigenekspressionsmønstre ved IHC. Spike-positiv/Nukleokapsid-positive, spike-positive/nukleokapsid-negative og spike-negative/nukleokapsid-negative fænotyper bør defineres. Denne vurdering bør integreres med detaljeret karakterisering af proliferativ aktivitet (f.eks. Ki-67), celledøds- og DNA-skaderesponsmarkører, tumorsuppressor- og onkogen-signalvejssignaturer samt immuntumormikromiljøet .

Implementering af denne type rapportering på tværs af klinisk patologi og obduktionsevalueringer ville give mulighed for mere

Machine Translated by Google

præcis diskriminering mellem tumorer, der potentielt er drevet af infektion, af vaccinerelateret antigenekspression eller af ikke-relaterede onkogene processer, og ville muliggøre aggregering af sammenlignelige tilfælde på tværs af institutioner.
Etablering af ensartede kriterier af denne art er afgørende for at opbygge et sammenhængende evidensgrundlag, understøtte mekanistisk forskning og i sidste ende afgøre, om observerede associationer afspejler sammenfald, afsløring af latent sygdom, immunforstyrrelser eller sande årsagssammenhænge.

At fastslå årsagssammenhæng mellem SARS-CoV-2-infektion, COVID-19-vaccination og kræft kræver et bevisniveau, der går langt ud over den tidsmæssige sammenhæng. Inden for onkologi bestemmes årsagssammenhæng aldrig af en enkelt observation eller undersøgelse; den fremkommer kun, når flere uafhængige bevislinjer konvergerer over tid. Dette omfatter mekanistiske data (såsom genomiske integrationsanalyser , klonale evolutionstrajektorier, immunprofilering og epigenetiske ændringer), patologibaserede fund (herunder obduktioner med molekylær karakterisering), eksperimentelle modeller, der nøjagtigt afspejler human vævsbiologi (organoider, humaniserede systemer, long-read-sekventering af eksponerede væv), og epidemiologiske undersøgelser på populationsniveau, der er i stand til at detektere små, men meningsfulde signaler mod baggrundsincidens.

Kun ved at integrere disse tilgange kan vi skelne mellem sammenfald og afsløring af latent sygdom, udvidelse af præeksisterende maligne kloner eller ægte de novo onkogenese. Det er vigtigt at bemærke, at behovet for stringent evidens ikke bør bruges til at afvise nye mønstre.

En gennemsigtig diskussion af biologisk plausible mekanismer og overvågningsstrategier er afgørende for at afgøre, om denne tidsmæssige sammenhæng er årsagssammenhængende.
Der mangler nuværende pålidelige epidemiologiske data til at dokumentere, at vaccination ikke øger kræftincidensen på befolkningsniveau. Fagfællebedømt litteratur er ikke fuldstændig eller let indekseret. Etablering af en ramme for kræftovervågning efter vaccination kan hjælpe med at opdage sjældne bivirkninger tidligt og muliggøre mekanistisk opfølgning uden at gå på kompromis med offentlighedens tillid. Målet med denne gennemgang er ikke at estimere kræftrisikoen på befolkningsniveau, men at give en struktureret syntese af den eksisterende fagfællebedømte litteratur, identificere tilbagevendende kliniske og biologiske temaer og afgrænse kritiske huller, der kræver streng epidemiologisk og mekanistisk opfølgning. Dette vil muliggøre en bedre forståelse af hele spektret af immunresponser for at informere om sikrere immuniseringsstrategier og belyse tidligere undervurderede forbindelser mellem immunitet og kræftbiologi.

Det videnskabelige imperativ fremadrettet bør være en koordineret ramme, der kombinerer longitudinel overvågning og mekanistisk eksperimentering, så vi kan skelne mellem sammenfald og kausalitet og forfine fremtidige vaccineplatforme i overensstemmelse hermed. Derved vil vi ikke blot opnå en klarere forståelse af vaccinesikkerhed , men også en dybere indsigt i de grundlæggende forbindelser mellem immunitet, infektion og kræftudvikling.

FORFATTERBIDRAG

CK og WE-D. udtænkte reviewet, udførte litteratursøgning, dataudtrækning og syntese samt udarbejdede og godkendte den endelige version af manuskriptet.

TAKKEORD

WSE-D. er professor i forskning i American Cancer Society og støttes af Mencoff Family University-professoratet ved Brown University.

CK er direktør for Tufts University Convergence Laboratory of Biomedical, Physical, and Engineering Sciences.

INTERESSEKONFLIKTER

WSE-D., medredaktør for Oncotarget, var ikke involveret i gennemgangen af dette manuskript eller beslutningen om at acceptere det.

REDAKTIONEL NOTE

Chefredaktøren, Dr. Wafik S. El-Deiry, var ikke involveret i fagfællebedømmelsesprocessen eller beslutningstagningen i forbindelse med denne artikel. Dr. El-Deiry delte det indsendte manuskript med direktøren for National Cancer Institute (NCI), Anthony Letai, via e-mail den 12. december 2025.

REFERENCER

1. Saha A, Ghosh Roy S, Dwivedi R, Tripathi P, Kumar K, Nambiar SM, Pathak R. Ud over pandemien: Nylige fremskridt og effektivitet af SARS-CoV-2-vacciner mod nye varianter, der giver anledning til bekymring. Vacciner (Basel). 2025; 13:424. https://doi.org/10.3390/vaccines13040424. [PubMed]

2. Chakraborty C, Lo YH, Bhattacharya M, Das A, Wen ZH. Et kig ud over oprindelsen af SARS-CoV-2: Væsentlige strategiske aspekter i løbet af den femårige rejse med udvikling af COVID-19-vacciner. Mol Ther Nucleic Acids. 2025; 36:102527. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102527. [PubMed]

3. Kumar A, Ahmad F, Sah BK, Aljabali AAA, Mishra Y, Mishra V. Fremskridt inden for udvikling af virale vacciner: fra traditionelle til moderne tilgange. Explor Immunol. 2025; 5:1003203. https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003203.

4. Papadatou I, Michos A. Fremskridt inden for bioteknologi og udvikling af nye humane vacciner. Vacciner (Basel). 2025; 13:989. https://doi.org/10.3390/vaccines13090989. [PubMed]

5. Yang D, Tian J, Shen C, Li Q. En oversigt og en enkeltarmsmetaanalyse af immunmedierede bivirkninger efter COVID-19-vaccination. Front Pharmacol. 2024; 15:1308768. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1308768. [PubMed]

Machine Translated by Google

6. Buoninfante A, Andeweg A, Genov G, Cavaleri M. Myokarditis forbundet med COVID-19-vaccination. NPJ Vaccines. 2024; 9:122. https://doi.org/10.1038/s41541-024-00893-1. [PubMed]

7. Tayebi A, Samimisedeh P, Jafari Afshar E, Mahmoudnia S, Milan N, Ayati A, Madady A, Rastad H. Neuromuskulære sygdomme forbundet med COVID-19-vacciner: en systematisk gennemgang og samlet analyse af 258 patienter. BMC Neurol. 2023; 23:437. https://doi.org/10.1186/s12883-023-03486-y. [PubMed]

8. Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. 1-års risiko for kræft forbundet med COVID-19-vaccination: et stort populationsbaseret kohortestudie i Sydkorea. Biomark Res. 2025; 13:114. https://doi.org/10.1186/s40364-025-00831-u. [PubMed]

9. Naffaa MM, Al-Ewaidat OA. Den virale onkogenese af COVID-19 og dens indvirkning på kræftprogression, langsigtede risici, behandlingskompleksiteter og forskningsstrategier. Udforsk Med. 2025; 6:1001314. https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001314.

10. Soleimani P, Yadollahifarsani S, Motieian M, Moghadam MSC, Alimohammadi S, Khayyat A, Pour MAE, Sina Neshat S, Marashi NA, Mahmoodnia L, Masomi R. Kræfttilbagefald eller forværring efter COVID-19- vaccination. J Nephropharmacol. 2023; 12:e10593. https://doi.org/10.34172/npj.2023.10593.

11. Shi Y, Shi M, Wang Y, You J. Fremskridt og udsigter for mRNA-baserede lægemidler i prækliniske og kliniske anvendelser. Signaltransducer Target Ther. 2024; 9:322. https://doi.org/10.1038/s41392-024-02002-z. [PubMed]

12. Comirnaty, t. P.-BC-mv https://www.fda.gov/medier/151707/download.

13. Spikevax, t. MC-mv https://www.fda.gov/media/155675/download.

14. Mnexspike t. MC-ldmv https://www.fda.gov/files/vacciner%2C%20blod%20%26%20biologiske lægemidler/udgivet/Pakkeindlæg-MNEXSPIKE.pdf.

15. Nuvaxovid t. NC-p.-bv https://www.fda.gov/files/vacciner%2C%20blod%20%26%20biologiske lægemidler/udgivet/Indlægsseddel og indlægsseddel til patienten-NUVAXOVID.pdf-fil.

16. Sung H, Jiang C, Bandi P, Minihan A, Fidler-Benaoudia M, Islami F, Siegel RL, Jemal A. Forskelle i kræftrater blandt voksne født mellem 1920 og 1990 i USA: en analyse af populationsbaserede kræftregisterdata. Lancet Public Health. 2024; 9:e583–93. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00156-7. [PubMed]

17. Koh B, Tan DJH, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, Yong JN, Koh JH, Syn N, Meng W, Wijarnpreecha K, Liu K, Chong CS m.fl. Mønstre i kræftincidens blandt personer yngre end 50 år i USA, 2010 til 2019. JAMA Netw Open. 2023; 6:e2328171. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28171. [PubMed]

18. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Kræftstatistik, 2025. CA Cancer J Clin. 2025; 75:10–45. https://doi.org/10.3322/caac.21871. [PubMed]

19. Grippin AJ, Marconi C, Copling S, Li N, Braun C, Woody C, Young E, Gupta P, Wang M, Wu A, Jeong SD, Soni D, Weidert F m.fl. og D3CODE Team. SARS-CoV-2 mRNA-vacciner sensibiliserer tumorer over for immunkontrolpunktblokade. Natur. 2025; 647:488–97. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09655-y. [PubMed]

20. Acuti Martellucci C, Capodici A, Soldato G, Fiore M, Zauli E, Carota R, De Benedictis M, Di Marco G, Di Luzio R, Flacco ME, Manzoli L. COVID-19-vaccination, dødelighed af alle årsager og hospitalsindlæggelse for cancer: 30-måneders kohorteundersøgelse i en italiensk provins. EXCLI J. 2025; 24:690-707. https://doi.org/10.17179/excli2025-8400. [PubMed]

21. Bae E, Bae S, Vaysblat M, Abdelwahed M, Sarkar K, Bae S. Udvikling af højgradig sarkom efter anden dosis af Moderna-vaccinen. Cureus. 2023; 15:e37612. https://doi.org/10.7759/cureus.37612. [PubMed]

22. Quintero D, Patel N, Harris G, Maristany A, Alani A, Rosenberg AE, Conway SA, Jose J. COVID-19-vaccineassocieret ganulomatøs masse, der efterligner et sarkom: en caserapport. Radiol Case Rep. 2022; 17:2775–78. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.05.035. [PubMed]

23. Li YH, Lin YT, Chuang SH, Yang HJ. Kaposis sarkom som en mulig kutan bivirkning af ChAdOx1 nCov-19 -vaccinen: En caserapport. Vaccines (Basel). 2024; 12:1168. https://doi.org/10.3390/vaccines12101168. [PubMed]

24. White E, Fazio N, Tourmouzis K, Ryu S, Finger PT, Sassoon J, Keresztes R, Chou T, Kaplowitz K, Honkanen R. Unilateral konjunktival klassisk Kaposis sarkom efter en COVID-19 booster. Am J Ophthalmol Case Rep. 2023; 34:101986. https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2023.101986. [PubMed]

25. Martínez-Ortega JI, Ramirez Cibrian AG, Martinez- Jaramillo E, García Silva MDC. Sporadisk Kaposi-sarkom efter en COVID-19-vaccine: blot en tilfældighed eller noget mere? Cureus. 2024; 16:e53925. https://doi.org/10.7759/cureus.53925. [PubMed]

26. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, Michieletti E, Carella E, Palli D, Zangrandi A, Inzerilli N, Bernuzzi P, Di Nunzio C, Citterio C. Non-Hodgkin-lymfom udviklet kort efter mRNA COVID-19-vaccination: Rapport om et tilfælde og gennemgang af Liter. Medicina (Kaunas). 2023; 59:157. https://doi.org/10.3390/medicina59010157. [PubMed]

27. Olszewska B, Zaryczaÿska A, Nowicki RJ, Sokoÿowska-Wojdyÿo M. Sjældne COVID-19-vaccinebivirkninger gik tabt i omvæltningen. Primære kutane lymfomer efter COVID-19-vaccination: en systematisk gennemgang. Front Med (Lausanne). 2024; 11:1325478. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1325478. [PubMed]

28. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, Kozono S, Kobayashi T, Kawamura Y, Kimata M, Fujita N, Ono Y, Obuchi Y, Tanaka Y. Hurtig progression af marginal zone B-celle lymfom efter COVID-19-vaccination (BNT162b2): En case-rapport. Front Med (Lausanne). 2022; https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963393. 9:963393. [PubMed]

Machine Translated by Google

29. Tosun A, Tasdemir MN. Glioblastom fejldiagnosticeret som akut dissemineret encephalomyelitis efter vaccination mod coronavirussygdom. Rev Soc Bras Med Trop. 2022; 55:e0400–2022. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0400-2022. [PubMed]

30. Akkus E, Karaoglan B, Akyol C, Ünal AE, Kuzu MA, Savaÿ B, Utkan G. Typer og rater af COVID-19-vaccination hos patienter med nydiagnosticeret mikrosatellit stabil og ustabil ikke-metastatisk tyktarmskræft. Cureus. 2024; 16:e61780. https://doi.org/10.7759/cureus.61780. [PubMed]

31. Kim JH, Oh EH, Han DS. Polypose af mave-tarmkanalen efter COVID-19 mRNA-vaccination: en rapport om to tilfælde. Klinisk Endoskopi. 2024; 57:402–6. https://doi.org/10.5946/ce.2023.268. [PubMed]

32. Abue M, Mochizuki M, Shibuya-Takahashi R, Ota K, Wakui Y, Iwai W, Kusaka J, Saito M, Suzuki S, Sato I, Tamai K. Gentagen COVID-19-vaccination som en dårlig prognostisk faktor ved kræft i bugspytkirtlen: En retrospektiv, enkeltcenterkohorteundersøgelse . Cancers (Basel). 2025; 17:2006. https://doi.org/10.3390/kræftformer17122006. [PubMed]

33. Sasa S, Inoue H, Inui T, Miyamoto N, Aoyama M, Okumura K, Toba H, Yoshida T, Tezuka M, Hirose C, Saijo Y, Uehara H, Izumori A, et al. Axillær lymfangiom, der udviklede sig efter COVID-19-vaccination: en case-rapport. Surg Case Rep. 2022; 8:131. https://doi.org/10.1186/s40792-022-01488-5. [PubMed]

34. Ang SY, Huang YF, Chang CT. Ph-positiv B-celle akut lymfoblastisk leukæmi opstået efter modtagelse af bivalent SARS-CoV-2 mRNA-vaccinebooster: En caserapport. Medicina (Kaunas). 2023; 59:627. https://doi.org/10.3390/medicina59030627. [PubMed]

35. Yanagida E, Kubota A, Miyoshi H, Ohshima K, Kawakita T, Murayama T. Tilfældet med T-ALL med NK-fænotype efter COVID-19-vaccination. Pathol Res Pract. 2023; 242:154310. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154310. [PubMed]

36. Sano S. Et tilfælde af metastatisk brystkræft i huden, der udtrykker SARS-CoV-2 spike-protein, muligvis afledt af mRNA-vaccine. J Dermatol Sci. 2025; 120:71–73. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2025.09.007. [PubMed]

37. Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, Miwa A, Kawamura T, Ogido Y. To tilfælde af aksillær lymfadenopati diagnosticeret som diffust storcellet B-celle lymfom udviklede sig kort efter BNT162b2 COVID-19- vaccination. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36:e613–15. https://doi.org/10.1111/jdv.18136. [PubMed]

38. Peacock JG, Banks EA, McWhorter N. 18F-Fluciclovine- Avid aksillære lymfeknuder efter COVID-19-vaccination på PET/CT for mistænkt recidiv af prostatakræft. J Nucl Med Technol. 2022; 50:73–74. https://doi.org/10.2967/jnmt.121.263001. [PubMed]

39. Revenga-Porcel L, Peñate Y, Granados-Pacheco F. Anaplastisk storcellet lymfom på injektionsstedet for SARS-CoV2-vaccinen. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37:e32–34. https://doi.org/10.1111/jdv.18615. [PubMed]

40. Hsieh CY, Yu SC, Lee JA, Tsai TF. Nodalt T-follikulært hjælpercellelymfom, angioimmunoblastisk type, diagnosticeret hos en patient med psoriasis efter COVID-19 -vaccination under adalimumabbehandling: En årsagssammenhæng ? Indian J Dermatol. 2024; 69:264–67. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_93_23. [PubMed]

41. Tachita T, Takahata T, Yamashita S, Ebina T, Kamata K, Yamagata K, Tamai Y, Sakuraba H. Nydiagnosticeret ekstranodal NK/T-celle lymfom, nasal type, ved den injicerede venstre arm efter BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. Int J Hematol. 2023; 118:503-507. https://doi.org/10.1007/s12185-023-03607-w. [PubMed]

42. Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome KI, Hara S. [Epstein-Barr virus-associerede lymfoproliferative lidelser efter BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]. Rinsho Ketsueki. 2023; 64:277-82. https://doi.org/10.11406/rinketsu.64.277. [PubMed]

43. Gambichler T, Boms S, Hessam S, Tischoff I, Tannapfel A, Lüttringhaus T, Beckman J, Stranzenbach R. Primært kutant anaplastisk storcellet lymfom med markant spontan regression af organmanifestation efter SARS- CoV-2-vaccination. Br J Dermatol. 2021; 185:1259–62. https://doi.org/10.1111/bjd.20630. [PubMed]

44. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, Vierasu I, Dewispelaere L, Heimann P, Cogan E, Goldman M. Hurtig progression af angioimmunoblastisk T-cellelymfom efter BNT162b2 mRNA-vaccineboosterindsprøjtning: En caserapport. Front Med (Lausanne). 2021; 8:798095. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095. [PubMed]

45. Dyagil I, Martina Z, Movchan A, Abramenko I, Chumak A, Bazyka D. Hurtig progression af angioimmunoblastisk T-cellelymfom efter Covid-19-vaccination (Chadox1-S): en caserapport. J Clin Case Rep Med Image Health Sci. 2023; 5:2. https://dx.doi.org/10.55920/JCRMHS.2023.05.001201.

46. Panou E, Nikolaou V, Marinos L, Kallambou S, Sidiropoulou P, Gerochristou M, Stratigos A. Gentagelse af kutan T-celle lymfom post viral vektor COVID-19 vaccination. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36:e91–93. https://doi.org/10.1111/jdv.17736. [PubMed]

47. Kreher MA, Ahn J, Werbel T, Motaparthi K. Subkutant panniculitis-lignende T-cellelymfom efter COVID-19 -vaccination. JAAD Case Rep. 2022; 28:18–20. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2022.08.006. [PubMed]

48. Ukishima S, Miyagami T, Arikawa M, Kushiro S, Takaku T, Naito T. Subkutan panniculitis-lignende T-cellelymfom post-mRNA-1273 COVID-19-vaccination. Clin Case Rep. 2023; 11:e7143. https://doi.org/10.1002/ccr3.7143. [PubMed]

49. Veeraballi S, Patel A, Are G, Ramahi A, Chittamuri S, Shaaban H. Et tilfælde af kronisk myelomonocytisk leukæmi afsløret efter modtagelse af J&J COVID-19-vaccine. Cureus. 2022; 14:e26070. https://doi.org/10.7759/cureus.26070. [PubMed]

50. Plüß M, Mitteldorf C, Szuszies CJ, Tampe B. Caserapport: Erhvervet hæmofili A efter mRNA-1273 boostervaccination mod SARS-CoV-2 med

Machine Translated by Google

Samtidig diagnose af pleomorf dermal sarkom. Front Immunol. 2022; 13:868133. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868133. [PubMed]

51. Sumi T, Nagahisa Y, Matsuura K, Sekikawa M, Yamada Y, Nakata H, Chiba H. Lunge-pladeepitelkarcinom med hæmoptyse efter vaccination med tozinameran (BNT162b2, Pfizer-BioNTech). Thorac Cancer. 2021; 12:3072–75. https://doi.org/10.1111/1759-7714.14179. [PubMed]

52. Eens S, Van Hecke M, Favere K, Tousseyn T, Guns PJ, Roskams T, Heidbuchel H. B-celle lymfoblastisk lymfom efter intravenøs BNT162b2 mRNA-booster i en BALB/c- mus: En caserapport. Front Oncol. 2023; 13:1158124. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1158124. [PubMed]

53. Cui Z, Cheng J. En systematisk gennemgang af lymfom sekundært til COVID-19-vaccination. Authorea. 2024. https://doi.org/10.22541/au.172543425.59165134/v1.

54. Barnett C, Mehta N, Towne WS, Babagbemi K, Sales RM. Metastatisk melanom i bryst og armhule: En caserapport. Klinisk billeddannelse. 2022; 85:78–82. https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.02.014. [PubMed]

55. Gullotti DM, Lipson EJ, Fishman EK, Rowe SP. Akut aksillær lymfadenopati opdaget kort efter COVID-19-vaccination viste sig at skyldes nydiagnosticeret metastatisk melanom. Radiol Case Rep. 2022; 17:878–80. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.12.002. [PubMed]

56. Wagle AM, Wu BC, Gopal L, Sundar G. Nekrose af uveal melanom efter COVID-19-vaccination. Indian J Ophthalmol. 2022; 70:1837–40. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3040_21. [PubMed]

57. Leis AA, Montesi AP, Khan SM, Montesi M. Caserapport: Malignt melanom forbundet med COVID-19: Et tilfælde eller en ledetråd? Front Med (Lausanne). 2022; https://doi.org/10.3389/fmed.2022.845558. 9:845558. [PubMed]

58. Avram A, Scurtu LG, Costache M, Simionescu O. A Disguising Fast-Growing Metachronous Melanoma and COVID-19. Cureus. 2023; 15:e36108. https://doi.org/10.7759/cureus.36108. [PubMed]

59. Sprenger F, Sanches DP, Bacarin JV, de Almeida Teixeira BC. Prevertebral inflammatorisk myofibroblastisk tumor efter COVID-vaccine boosterdosis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023; 75:1-4. https://doi.org/10.1007/s12070-023-03718-0. [PubMed]

60. Sugasawa S, Kimura T, Bae Y, Kumasaka T, Ichi S. To tilfælde af sjælden intratumoral blødning efter COVID-19-vaccination. Cureus. 2022; 14:e32400. https://doi.org/10.7759/cureus.32400. [PubMed]

61. Gable AD, Hughes SM, Miller RJ. En 24-årig mand med hæmoptyse konstateret en brystkasse og kontralateral aksillær lymfadenopati. Chest. 2021; 160:e289–93. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.055. [PubMed]

62. Xu W, Nian W. En sjælden bivirkning af COVID-19 -vaccine hos en patient med en latent tumor: En caserapport og Litteraturgennemgang. Front Oncol. 2023; 13:1269735. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269735. [PubMed]

63. Farhat M, Zouein J, Abou Khater J, Sarkis AS, Helou J. Et tilfælde af hurtig transformation af en neglematrixnævi til melanom efter messenger-RNA COVID-19-vaccine: En årsag eller et tilfælde? Cureus. 2024; 16:e76312. https://doi.org/10.7759/cureus.76312. [PubMed]

64. Bogomolets O, Rojczyk E, Hryshchenko R, Bogomolets C, Berezkin O. Covid-19, leukæmi og sekundære maligniteter i huden - er der en sammenhæng: en caserapport og litteraturanalyse. Front Oncol. 2023; 13:1265479. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1265479. [PubMed]

65. Abbas AM, Caicedo ML, Damron TA. Pseudotumor i højre biceps fra COVID-19-vaccination. Vacciner (Basel). 2024; 12:160. https://doi.org/10.3390/vaccines12020160. [PubMed]

66. Iliadis AS, Koletsa T, Vounotrypidis P, Fassas A, Apostolidis A, Apostolidis S, Fotiadou A, Hytiroglou P. Inflammatorisk pseudotumor i milten hos en patient med psoriasisarthritis: en diagnostisk udfordring i COVID-19-æraen. Cureus. 2024; 16:e73121. https://doi.org/10.7759/cureus.73121. [PubMed]

67. Evangelista FB. Dermatofibrosarcoma Protuberans efter COVID-19 og influenzavaccination: En caserapport. Int J Med Rev Case Rep. 2025; 25:1–6. https://www.researchgate.net/publication/390665272_Dermatofibrosarkom_Protuberans_efter_COVID-19_og_Influenzavaccination_En_Tilfælde_Rapport.

68. Yilmaz A, Goker B, Gedikoglu MG, Ayvaz M, Tokgozoglu AM. Primært kutant adenoidt cystisk karcinom på en sjælden placering med et immunrespons på en BNT162b2-vaccine: En caserapport. JBJS Case Connect. 2024; 14. https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.23.00499. [PubMed]

69. Rashid B, Baig I, Feroze MD, Chaudhry M, Hassan MSZ. Tilfældigt atriemyxom i skyggen af COVID-19: Tilfældighed eller et fremvoksende mønster? Cureus. 2025; 17:e93617. https://doi.org/10.7759/cureus.93617. [PubMed]

70. Kawamoto H, Saito-Sasaki N, Sawada Y. Tilbagevendende Merkelcellekarcinom efter COVID-19-behandling. Cureus. 2024; 16:e64863. https://doi.org/10.7759/cureus.64863. [PubMed]

71. Bharathidasan K, Tran V, Ghafouri SR, Rehman S, Brandi L. Metastatisk prostataadenokarcinom, der præsenterer sig som generaliseret lymfadenopati, ikke maskeret af en COVID-boostervaccine. Clin Case Rep. 2023; 11:e8278. https://doi.org/10.1002/ccr3.8278. [PubMed]

72. Hu H, Wang C, Tao R, Liu B, Peng D, Chen Y, Zhang W. Beviser for neurologisk skade forårsaget af COVID-19 fra gliomvæv og gliomorganoider. CNS Neurosci Ther. 2024; 30:e14822. https://doi.org/10.1111/cns.14822. [PubMed]

73. Gregory TA, Knight SR, Aaroe AE, Highsmith KN, Janatpour ZC, O'Brien BJ, Majd NK, Loghin ME, Patel

Machine Translated by Google

CB, Weathers SP, Puduvalli VK, Kamiya-Matsuoka C. Accelereret tumorprogression efter COVID-19-infektion hos patienter med glioblastom: Et retrospektivt case-control- studie. Neurooncol Pract. 2024; 11:475–83. https://doi.org/10.1093/nop/npae029. [PubMed]

74. Chia SB, Johnson BJ, Hu J, Valença-Pereira F, Chadeau-Hyam M, Guntoro F, Montgomery H, Boorgula MP, Sreekanth V, Goodspeed A, Davenport B, De Dominici M, Zaberezhnyy V, et al. Luftvejsvirusinfektioner vækker metastaserende brystkræftceller i lungerne. Natur. 2025; 645:496-506. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09332-0. [PubMed]

75. Khatri JK, Tahboub I, Anwar K, Masoudi M, Graffeo V, Jamil MO. Diagnose af angioimmunoblastisk T-cellelymfom efter modtagelse af første dosis af Pfizer/BioNTech (BNT162b2) vaccinen: En caserapport. J Investig Med High Impact Case Rep. 2024; 12:23247096241231645. https://doi.org/10.1177/23247096241231645. [PubMed]

76. Obodo OI, Ocheni S, Obodo CO, Duru AN, Okoye HC, Nonyelu CE, Anigbogu IO, Nwagha TU, Madu AJ. Lymfoide neoplasmer og COVID-19-vaccination. Onkol Adv. 2025; 3:e00005. https://doi.org/10.14218/OnA.2025.00005.

77. Ueda Y, Sakai T, Yamada K, Arita K, Ishige Y, Hoshi D, Yanagisawa H, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Yamada S, Yachie A, Masaki Y. Fatal hæmofagocytisk lymfohistiocytose med intravaskulært stort B-celle lymfom efter vaccination mod coronavirussygdom i 2019 hos en patient med systemisk lupus erythematosus: et sammenflettet tilfælde. Immunol Med. 2024; 47:192–99. https://doi.org/10.1080/25785826.2024.2338594. [PubMed]

78. Embaby A, Ibrahim A, Elsheikh H, AlMalki M, Kashif M, Althomali M, Babateen A. Diffust storcellet B-cellelymfom udviklet kort efter mRNA COVID-19-vaccination hos en patient med seglcelleanæmi: Et hønen-og-ægget-problem. Bratisl Lek Listy. 2025; 126:1997–83. https://link.springer.com/article/10.1007/s44411-025-00174-w.

79. Avallone G, Maronese CA, Conforti C, Fava P, Gargiulo L, Marzano AV, Massone C, Mastorino L, Paradisi A, Pileri A, Quaglino P, Rizzo N, Ribero S, et al. Data fra den virkelige verden om primære kutane lymfoproliferative lidelser efter SARS-CoV-2-vaccination: En multicentererfaring fra tertiære henvisningshospitaler. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37:e451-55. https://doi.org/10.1111/jdv.18806. [PubMed]

80. Gordon ER, Kwinta BD, Schreidah CM, Fahmy LM, Adeuyan O, Queen D, Trager MH, Magro CM, Geskin LJ. Kutane lymfoproliferative lidelser efter COVID-19 -vaccination: klinisk præsentation, histopatologi og resultater. Leuk Lymphoma. 2024; 65:48–54. https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2270766. [PubMed]

81. Hobayan CG, Chung CG. Indolent kutant lymfom med gamma/delta-ekspression efter COVID-19-vaccination. JAAD Sag Rep. 2023; 32:74-76. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2022.12.001. [PubMed]

82. Moneva-Sakelarieva M, Kobakova Y, Konstantinov S, Semerdzhieva NE, Ivanova SA, Atanasova VP, Atanasov PY, Becheva MSV. Lymfom med hudlokalisering og COVID 19 – en klinisk case og gennemgang af litteratur. Pharmacia. 2024; 71:1–7. https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e135467.

83. Montoya VHG, Cardona LG, Morales S, Ospina JA, Rueda X. SARSCOV-2-vaccine associeret med primært kutant perifert T-cellelymfom. Eur J Cancer. 2022. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)00617-7.

84. O Sullivan C, Zach F, Moser T, Pilz G, Harrer A, Trinka E, Enzinger C, Pfaff JAR, Wipfler P. Fejlfortolkning af glioblastom som ADEM: potentielt skadelige konsekvenser af overdiagnosticering af COVID-19-vaccinerelaterede bivirkninger. J Neurol. 2022; 269:616–18. https://doi.org/10.1007/s00415-021-10707-2. [PubMed]

85. Russell SJ, Mabila SL. Incidens af ikke-Hodgkins lymfom hos amerikanske tjenestemedlemmer i aktiv komponent, 2017-2023. MSMR. 2025; 32:16–17. [PubMed]

86. Mitrofanova L, Makarov I, Goncharova E, Makarova T, Starshinova A, Kudlay D, Shlaykhto E. Høj risiko for hjertetumorer efter COVID-19. Livet (Basel). 2023; 13:2087. https://doi.org/10.3390/life13102087. [PubMed]

87. Zeyen T, Friker LL, Paech D, Schaefer N, Weller J, Zschernack V, Layer JP, Schneider M, Potthoff AL, Bernhardt M, Sanders C, Kristiansen G, Hoelzel M, et al. Forbigående MR-forandringer og neurologisk forværring af glioblastom ved SARS-CoV-2-infektion. J Cancer Res Clin Oncol. 2024; 150:437. https://doi.org/10.1007/s00432-024-05963-4. [PubMed]

88. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Incidensmønstre for kutant lymfom i USA: en populationsbaseret undersøgelse af 3884 tilfælde. Blood. 2009; 113:5064–73. https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184168. [PubMed]

89. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, Harrison CJ, Israels T, Bailey S. Burkitts lymfom. Lancet. 2012; 379:1234–44. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X. [PubMed]

90. Stoyanov GS, Lyutfi E, Georgiev R, Dzhenkov DL, Kaprelyan A. Den hurtige udvikling af glioblastom: En rapport om to tilfælde. Cureus. 2022; 14:e26319. https://doi.org/10.7759/cureus.26319. [PubMed]

91. Stein WD, Figg WD, Dahut W, Stein AD, Hoshen MB, Price D, Bates SE, Fojo T. Tumorvækstrater udledt af data for patienter i et klinisk forsøg korrelerer stærkt med patientoverlevelse: en ny strategi til evaluering af data fra kliniske forsøg. Oncologist. 2008; 13:1046–54. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0075. [PubMed]

92. He LN, Zhang X, Li H, Chen T, Chen C, Zhou Y, Lin Z, Du W, Fang W, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Hong S, Zhang L. Tumorvækstrate før behandling forudsiger klinisk

Machine Translated by Google

Resultater for patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft, der gennemgår anti-PD-1/PD-L1-behandling. Front Oncol. 2021; 10:621329. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.621329. [PubMed]

93. Endara SA, Dávalos GA, Molina GA, Zavala AB, Ponton PM, Brito M, Nieto C, Ullauri VE. COVID-19-infektion og hjerteangiosarkom: en farlig kombination - en case-rapport. Cardiothorac Surg. 2021; 29:5. https://doi.org/10.1186/s43057-021-00042-7. [PubMed]

94. Hu M, Wang B, Li J, Wu C. Lederartikel: Sammenhængen mellem virusinfektion og kræft hos mennesker. Front Microbiol. 2024; 15:1371581. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1371581. [PubMed]

95. Ameya G, Birri DJ. De molekylære mekanismer bag virusinducerede kræftformer hos mennesker. Microb Pathog. 2023; 183:106292. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106292. [PubMed]

96. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Virus forbundet med kræft hos mennesker. Biochim Biophys Acta. 2008; 1782:127–50. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005. [PubMed]

97. Moore PS, Chang Y. Hvorfor forårsager virus kræft? Højdepunkter fra det første århundrede inden for human tumorvirologi. Nat Rev Cancer. 2010; 10:878–89. https://doi.org/10.1038/nrc2961. [PubMed]

98. Morais P, Adachi H, Yu YT. Det afgørende bidrag fra pseudouridin til mRNA COVID-19-vacciner. Front Cell Dev Biol. 2021; 9:789427. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789427. [PubMed]

99. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA-vacciner: Immunologisk mekanisme og videre. Vacciner (Basel). 2021; 9:147. https://doi.org/10.3390/vaccines9020147. [PubMed]

100. Boros LG, Kyriakopoulos AM, Brogna C, Piscopo M, McCullough PA, Seneff S. Langtidsholdbart, biokemisk modificeret mRNA og dets frameshifted rekombinante spikeproteiner i humant væv og kredsløb efter COVID-19 -vaccination. Pharmacol Res Perspect. 2024; 12:e1218. https://doi.org/10.1002/prp2.1218. [PubMed]

101. Mulroney TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, Sawarkar R, Mentzer AJ, Lilley KS, et al. N1 - Methylpseudouridylering af mRNA forårsager +1 ribosomal frameshifting. Nature. 2024; 625:189–94. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06800-3. [PubMed]

102. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B m.fl. og mRNA-1273 Study Group. En mRNA-vaccine mod SARS-CoV-2 - Foreløbig rapport. N Engl J Med. 2020; 383:1920–31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483. [PubMed]

103. Speicher DJ, Rose J, McKernan K. Kvantificering af resterende plasmid-DNA og SV40-promotor-enhancer-sekvenser i Pfizer/BioNTech og Moderna modRNA COVID-19-vacciner fra Ontario, Canada. Autoimmunitet. 2025; 58:2551517. https://doi.org/10.1080/08916934.2025.2551517. [PubMed]

104. Raoult D. Bekræftelse af tilstedeværelsen af vaccine-DNA i Pfizers anti-COVID-19-vaccine. 2024. https://hal.videnskab/hal-04778576v1.

105. Kaiser S, Kaiser S, Reis J, Marschalek R. Kvantificering af objektive koncentrationer af DNA-urenheder i mRNA-vacciner. Vaccine. 2025; 55:127022. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127022. [PubMed]

106. Videnskab, folkesundhedspolitik og jura. Bind: v5.2019-2024. December 2024. https://www.researchgate.net/publication/386414408_BioNTech_RNA-Baseret_COVID-19_Injektioner_Indeholder_Store_Mængder_Af_Resterende_DNA_Inklusive_En_SV40_PromoterEnhancer_Sekvens.

107. König B, Kirchner JO. Metodologiske overvejelser vedrørende kvantificering af DNA-urenheder i COVID-19 mRNA-vaccinen Comirnaty®. Methods Protocol. 2024; 7:41. https://doi.org/10.3390/mps7030041. [PubMed]

108. Wang TJ, Kim A, Kim K. En hurtig detektionsmetode for replikationskompetent plasmid-DNA fra COVID-19 mRNA-vacciner til kvalitetskontrol. JHSS. 2024; 8. https://www.researchgate.net/publication/393592852_A_rapid_detektionsmetode_for_replikationskompetent_plasmid_DNA_fra_COVID-19_mRNA_vacciner_for_kvalitet_kontrollere.

109. Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, Guevara-Coto J, Long E, Pise A, Osgood E, Bream J, Kreimer M, Jeffers D, Beaty C, Vander Heide R, Mora-Rodríguez RA. Påvisning af S1 spike-protein i CD16+ monocytter i op til 245 dage hos SARS-CoV-2-negative personer efter COVID-19-vaccinesyndrom (PCVS). Hum Vaccin Immunother. 2025; 21:2494934. https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2494934. [PubMed]

110. Bhattacharjee S. Immunologiske og antigene signaturer forbundet med kroniske sygdomme efter COVID-19 -vaccination. medRxiv. 2025. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.18.25322379v1.

111. Halma M, Varon J. Bryd tavsheden: Anerkendelse af postvaccinationssyndrom . Heliyon. 2025; 11:e43478. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e43478.

112. Banoun H. mRNA: Vaccine eller genterapi? Sikkerhedsreguleringsmæssige problemer. Int J Mol Sci. 2023; 24:10514. https://doi.org/10.3390/ijms241310514. [PubMed]

113. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy .

114. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2024-000355_DA.html.

115. Azzarone B, Landolina N, Mariotti FR, Moretta L, Maggi E. Opløseligt SARS-CoV-2 Spike-glykoprotein: overvejelse af nogle potentielle patogene virkninger. Front Immunol. 2025; 16:1616106. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1616106. [PubMed]

Machine Translated by Google

116. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. Vedvarende cirkulerende SARS-CoV-2-stigning er forbundet med postakutte COVID-19-følgetilstande. medrxiv. 2022. https://doi.org/10.1101/2022.06.14.22276401.

117. Cabÿu G, Badii M, Mirea AM, Gaal OI, van Emst L, Popp RA, Criÿan TO, Joosten LAB. Langvarige forbedrede cytokinresponser efter SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA-vaccination. Vaccines (Basel). 2024; 12:736. https://doi.org/10.3390/vaccines12070736. [PubMed]

118. Mung SM, Goh TL, Hughes M, Jude EB. Inflammatorisk gigt forbundet med COVID-19-vaccination. Cureus. 2023; 15:e35951. https://doi.org/10.7759/cureus.35951. [PubMed]

119. Jagtap K, Naveen R, Day J, Sen P, Vaidya B, Nune A, Nikiphorou E, Tan AL, Agarwal V, Saha S, Shinjo SK, Ziade N, Joshi M m.fl. og COVAD Study Group. Opblussen af autoimmune reumatiske sygdomme i vaccinationsperioden efter COVID-19 - et krydssekventielt studie baseret på COVAD- undersøgelser. Rheumatology (Oxford). 2023; 62:3838–48. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead144. [PubMed]

120. Lim S, Yocum RR, Silver PA, Way JC. Høje spontane integrationsrater af endemodificerede lineære DNA'er ved transfektion af pattedyrceller. Sci Rep. 2023; 13:6835. https://doi.org/10.1038/s41598-023-33862-0. [PubMed]

121. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, Wichner S, Oei Y, McCarron MJ, Freund EC, Amir ZA, de la Cruz CC, Haley B, et al. IL-1 og IL-1ra er nøgleregulatorer af det inflammatoriske respons på RNA-vacciner.
Nat Immunol. 2022; 23:532–42. https://doi.org/10.1038/s41590-022-01160-y. [PubMed]

122. Rosati M, Terpos E, Homan P, Bergamaschi C, Karaliota S, Ntanasis-Stathopoulos I, Devasundaram S, Bear J, Burns R, Bagratuni T, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Pavlakis GN, Felber BK. Hurtige, forbigående og længerevarende medfødte cytokinændringer forbundet med adaptiv immunitet efter gentagne SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA-vaccinationer.
Front Immunol. 2023; 14:1292568. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292568. [PubMed]

123. Kim S, Jeon JH, Kim M, Lee Y, Hwang YH, Park M, Li CH, Lee T, Lee JA, Kim YM, Kim D, Lee H, Kim YJ m.fl.
Medfødte immunresponser mod mRNA-vaccine fremmer cellulær immunitet gennem IFN-ÿ på injektionsstedet. Nat Commun. 2024; 15:7226. https://doi.org/10.1038/s41467-024-51411-9. [PubMed]

124. Faraj SS, Jalal PJ. IL1ÿ, IL-6 og TNF-ÿ cytokiner samarbejder om at modulere en kompliceret medicinsk tilstand blandt COVID-19-patienter: case-control-studie. Ann Med Surg (Lond). 2023; 85:2291–97. https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000679. [PubMed]

125. Korzun T, Moses AS, Jozic A, Grigoriev V, Newton S, Kim J, Diba P, Sattler A, Levasseur PR, Le N, Singh P, Sharma KS, Goo YT m.fl. Lipid nanopartikler fremkalder reaktogenicitet og sygdomsadfærd hos mus via Toll-Like Receptor 4 og Myeloid Differentiation Protein 88 Akse. ACS Nano. 2024; 18:24842–59. https://doi.org/10.1021/acsnano.4c05088. [PubMed]

126. Zhang L, More KR, Ojha A, Jackson CB, Quinlan BD, Li H, He W, Farzan M, Pardi N, Choe H. Effekt af mRNA-LNP- komponenter i to globalt markedsførte COVID-19-vacciner på effekt og stabilitet. NPJ Vaccines. 2023; 8:156. https://doi.org/10.1038/s41541-023-00751-6. [PubMed]

127. Nguyen HM, Alexander KE, Collinge M, Hickey JC, Lanz TA, Li J, Sheehan MJ, Newman LC, Thorn M. mRNA-LNP'er inducerer immunaktivering og cytokinfrigivelse i humane fuldblodsanalyser på tværs af forskellige helbredstilstande.
Mol Ther. 2025; 33:2872–85. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.019. [PubMed]

128. Amoako K, Mokhammad A, Malik A, Yesudasan S, Wheba A, Olagunju O, Gu SX, Yarovinsky T, Faustino EVS, Nguyen J, Hwa J. Forbedring af nukleinsyrelevering ved integration af kunstig intelligens i lipidnanopartikelformulering . Front Med Technol. 2025; 7:1591119. https://doi.org/10.3389/fmedt.2025.1591119. [PubMed]

129. Pateev I, Seregina K, Ivanov R, Reshetnikov V.
Biodistribution af RNA-vacciner og deres produkter: Dokumentation fra studier på mennesker og dyr.
Biomedicin. 2023; 12:59. https://doi.org/10.3390/biomedicin12010059. [PubMed]

130. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Kronisk inflammation og cytokiner i tumormikromiljøet. J Immunol Res. 2014; https://doi.org/10.1155/2014/149185. 2014:149185. [PubMed]

131. Manjili SH, Isbell M, Ghochaghi N, Perkinson T, Manjili MH. Mangefacetterede funktioner af kronisk inflammation i reguleringen af tumordvale og tilbagefald. Semin Cancer Biol. 2022; 78:17–22. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.023. [PubMed]

132. Albrengues J, Shields MA, Ng D, Park CG, Ambrico A, Poindexter ME, Upadhyay P, Uyeminami DL, Pommier A, Küttner V, Bružas E, Maiorino L, Bautista C, et al.
Neutrofile ekstracellulære fælder produceret under inflammation vækker sovende kræftceller hos mus. Science. 2018; 361:eaao4227. https://doi.org/10.1126/science.aao4227. [PubMed]

133. Perego M, Tyurin VA, Tyurina YY, Yellets J, Nacarelli T, Lin C, Nefedova Y, Kossenkov A, Liu Q, Sreedhar S, Pass H, Roth J, Vogl T, et al.
Reaktivering af sovende tumorceller ved hjælp af modificerede lipider afledt af stressaktiverede neutrofiler. Sci Transl Med. 2020; 12:eabb5817. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5817. [PubMed]

134. Maier JA, Castiglioni S, Petrelli A, Cannatelli R, Ferretti F, Pellegrino G, Sarzi Puttini P, Fiorina P, Ardizzone S.
Immunmedierede inflammatoriske sygdomme og kræft - en farlig forbindelse. Front Immunol. 2024; 15:1436581. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436581. [PubMed]

135. Sausen DG, Poirier MC, Spiers LM, Smith EN. Mekanismer for T-celleundvigelse af Epstein-Barr-virus og implikationer for

Machine Translated by Google

Tumoroverlevelse. Front Immunol. 2023; 14:1289313. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1289313. [PubMed]

136. Aneja KK, Yuan Y. Reaktivering og lytisk replikation af Kaposis sarkom-associeret herpesvirus: En opdatering. Frontmikrobiol. 2017; 8:613. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00613. [PubMed]

137. Traylen CM, Patel HR, Fondaw W, Mahatme S, Williams JF, Walker LR, Dyson OF, Arce S, Akula SM. Virusreaktivering : et panoramabillede af menneskelige infektioner. Future Virol. 2011; 6:451–63. https://doi.org/10.2217/fvl.11.24. [PubMed]

138. Okan Cakir M, Kirca O, Gunduz S, Ozdogan M. Hyperprogression efter immunterapi: En omfattende gennemgang. J BUON. 2019; 24:2232–41. [PubMed]

139. Shen P, Han L, Ba X, Qin K, Tu S. Hyperprogressiv sygdom i kræft behandlet med immuncheckpoint- hæmmere. Front Pharmacol. 2021; 12:678409. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.678409. [PubMed]

140. Adashek JJ, Kato S, Ferrara R, Lo Russo G, Kurzrock R. Hyperprogression og immuncheckpoint-hæmmere: Hype eller fremskridt? Onkolog. 2020; 25:94–98. https://doi.org/10.1634/teonkolog.2019-0636. [PubMed]

141. Brooks DG, Teyton L, Oldstone MB, McGavern DB. Intrinsisk funktionel dysregulering af CD4 T-celler forekommer hurtigt efter vedvarende virusinfektion. J Virol. 2005; 79:10514–27. https://doi.org/10.1128/JVI.79.16.10514-10527.2005. [PubMed]

142. Zhou S, Ou R, Huang L, Price GE, Moskophidis D. Differentiel vævsspecifik regulering af antivirale CD8+ T-celle immunresponser under kronisk virusinfektion. J Virol. 2004; 78:3578-600. https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3578-3600.2004. [PubMed]

143. Zhou Y, Liao X, Song X, He M, Xiao F, Jin X, Xie X, Zhang Z, Wang B, Zhou C, Kang Y, Zhang W. Alvorlig adaptiv immundæmpning kan være årsagen til, at patienter med alvorlig COVID-19 ikke kan udskrives fra intensivafdelingen, selv efter negative virustest. Front Immunol. 2021; 12:755579. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755579. [PubMed]

144. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induceret immunsuppression: fra cellulære dysfunktioner til immunterapi. Nat Rev Immunol. 2013; 13:862–74. https://doi.org/10.1038/nri3552. [PubMed]

145. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytopil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G, Krey T, Falcone V, et al. Klasseskift mod ikke-inflammatoriske, spike-specifikke IgG4-antistoffer efter gentagen SARS-CoV-2 mRNA-vaccination. Sci Immunol. 2023; 8:eade2798. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade2798. [PubMed]

146. Shi P, Yu Y, Xie H, Yin X, Chen X, Zhao Y, Zhao H. Nylige fremskridt inden for regulatoriske immunceller: udforskning af verden ud over Tregs. Front Immunol. 2025; 16:1530301. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1530301. [PubMed]

147. Facciabene A, Motz GT, Coukos G. T-regulerende celler: nøgleaktører i tumorimmunundvigelse og angiogenese. Cancer Res. 2012; 72:2162–71. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3687. [PubMed]

148. Devaud C, John LB, Westwood JA, Darcy PK, Kershaw MH. Immunmodulering af tumormikromiljøet til forbedring af kræftimmunterapi. Oncoimmunology. 2013; 2:e25961. https://doi.org/10.4161/onci.25961. [PubMed]

149. Yang Y, Li S, To KKW, Zhu S, Wang F, Fu L. Tumorassocierede makrofager omformer det undertrykkende tumorimmunmikromiljø og målrettet terapi til immunterapi. J Exp Clin Cancer Res. 2025; https://doi.org/10.1186/s13046-025-03377-9. 44:145. [PubMed]

150. Veleri S. Neurotropisme af SARS-CoV-2 og neurologiske sygdomme i centralnervesystemet hos COVID-19-patienter. Exp Brain Res. 2022; 240:9–25. https://doi.org/10.1007/s00221-021-06244-z. [PubMed]

151. Erickson MA, Logsdon AF, Rhea EM, Hansen KM, Holden SJ, Banks WA, Smith JL, German C, Farr SA, Morley JE, Weaver RR, Hirsch AJ, Kovac A, et al. Blod-hjerne-barrierens penetration af ikke-replikerende SARS-CoV-2 og S1-varianter, der giver anledning til bekymring, inducerer neuroinflammation, som er forstærket i en musemodel af Alzheimers sygdom. Brain Behav Immun. 2023; 109:251–68. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.01.010. [PubMed]

152. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein svækker endotelfunktionen via nedregulering af ACE 2. Circ Res. 2021; 128:1323-26. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. [PubMed]

153. Perico L, Morigi M, Galbusera M, Pezzotta A, Gastoldi S, Imberti B, Perna A, Ruggenenti P, Donadelli R, Benigni A, Remuzzi G. SARS-CoV-2 Spike Protein 1 Aktiverer mikrovaskulære endotelceller og komplementsystem, der fører til blodpladeaggregering. Front Immunol. 2022; 13:827146. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.827146. [PubMed]

154. Perico L, Morigi M, Pezzotta A, Locatelli M, Imberti B, Corna D, Cerullo D, Benigni A, Remuzzi G. SARS-CoV-2 spikeprotein inducerer lungeendotelcelledysfunktion og trombo-inflammation afhængigt af C3a/C3a-receptorens signalering. Sci Rep. 2023; 13:11392. https://doi.org/10.1038/s41598-023-38382-5. [PubMed]

155. Robles JP, Zamora M, Adan-Castro E, Siqueiros-Marquez L, Martinez de la Escalera G, Clapp C. Spikeproteinet i SARS-CoV-2 inducerer endotelinflammation gennem integrin ÿ5ÿ1 og NF-ÿB signalering. J Biol Chem. 2022; 298:101695. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101695. [PubMed]

156. Ghazanfari D, Courreges MC, Belinski LE, Hogrell MJ, Lloyd J, C Bergmeier S, McCall KD, Goetz DJ. Mekanistisk indsigt i SARS-CoV-2 spike proteininduktion af

Machine Translated by Google

kemokin CXCL10. Sci Rep. 2024; 14:11179. https://doi.org/10.1038/s41598-024-61906-6. [PubMed]

157. Gultom M, Lin L, Brandt CB, Milusev A, Despont A, Shaw J, Döring Y, Luo Y, Rieben R. Vedvarende vaskulære inflammatoriske virkninger af SARS-CoV-2 spikeprotein på humane endotelceller. Inflammation. 2025; 48:2531–47. https://doi.org/10.1007/s10753-024-02208-x. [PubMed]

158. Li H, Wan L, Liu M, Ma E, Huang L, Yang Y, Li Q, Fang Y, Li J, Han B, Zhang C, Sun L, Hou X m.fl. SARS-CoV-2 spike-inducerede syncytier er senescente og bidrager til forværret hjertesvigt. PLoS Pathog. 2024; 20:e1012291. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012291. [PubMed]

159. Jaiswal A, Shrivastav S, Kushwaha HR, Chaturvedi R, Singh RP. Onkogent potentiale af SARS-CoV-2-målrettede kendetegn ved kræftveje. *Cell Commun Signal.* 2024; 22:447. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01818-0.

160. Grand RJ. SARS-CoV-2 og DNA-skaderespons. J Gen Virol. 2023; 104:001918. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001918. [PubMed]

161. Kim MJ, Kim JY, Shin JH, Son J, Kang Y, Jeong SK, Kim DH, Kim KH, Chun E, Lee KY. SARS-CoV-2-spidsproteinet inducerer migration og invasion af lungekræft på en TLR2-afhængig måde. Cancer Commun (Lond). 2024; 44:273-77. https://doi.org/10.1002/cac2.12485. [PubMed]

162. Moutal A, Martin LF, Boinon L, Gomez K, Ran D, Zhou Y, Stratton HJ, Cai S, Luo S, Gonzalez KB, Perez-Miller S, Patwardhan A, Ibrahim MM, Khanna R. SARS-CoV-2 spike protein koopterer VEGF-A/neuropilin-1 receptorsignalering for at inducere analgesi. Pain. 2021; 162:243–52. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002097. [PubMed]

163. Devaux CA, Camoin-Jau L. Molekylær efterligning af viruspiggen i SARS-CoV-2-vaccinen udløser muligvis forbigående dysregulering af ACE2, hvilket fører til vaskulær og koagulationsdysfunktion svarende til SARS-CoV-2-infektion. Virusser. 2023; 15:1045. https://doi.org/10.3390/v15051045. [PubMed]

164. Zhang S, El-Deiry WS. Transficeret SARS-CoV-2 spike -DNA til pattedyrcelleekspression hæmmer p53-aktivering af p21 (WAF1), TRAIL Death Receptor DR5 og MDM2-proteiner i kræftceller og øger kræftcellernes levedygtighed efter kemoterapi. Oncotarget. 2024; 15:275–84. https://doi.org/10.18632/oncotarget.28582. [PubMed]

165. Gioia U, Tavella S, Martínez-Orellana P, Cicio G, Colliva A, Ceccon M, Cabrini M, Henriques AC, Fumagalli V, Paldino A, Presot E, Rajasekharan S, Iacomino N, et al. SARS-CoV-2-infektion inducerer DNA-skade gennem CHK1-nedbrydning og forringet 53BP1-rekruttering samt cellulær senescens. Nat Cell Biol. 2023; 25:550–64. https://doi.org/10.1038/s41556-023-01096-x. [PubMed]

166. Tsuji S, Minami S, Hashimoto R, Konishi Y, Suzuki T, Kondo T, Sasai M, Torii S, Ono C, Shichinohe S, Sato S, Wakita M, Okumura S m.fl. SARS-CoV-2-infektion udløser parakrin senescens og fører til en vedvarende senescensassocieret inflammatorisk respons. Nat Aging. 2022; 2:115–24. https://doi.org/10.1038/s43587-022-00170-7. [PubMed]

167. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR. Antigen mod cirkulerende coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine påvist i plasma fra mRNA-1273-vaccinemodtagere. Clin Infect Dis. 2022; 74:715–18. https://doi.org/10.1093/cid/ciab465. [PubMed]

168. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M. Vaccine-mRNA kan påvises i blod 15 dage efter vaccination. Biomedicin. 2022; 10:1538. https://doi.org/10.3390/biomedicines10071538. [PubMed]

169. Yamamoto M, Kase M, Sano H, Kamijima R, Sano S. Vedvarende varicella zoster-virusinfektion efter mRNA COVID-19-vaccination var forbundet med tilstedeværelsen af kodet spike-protein i læsionen. J Allergy Clin Immunol. 2022; 6:18–23. https://doi.org/10.1002/cia2.12278.

170. Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Påvisning af rekombinant Spike-protein i blodet hos personer vaccineret mod SARS-CoV-2: Mulige molekylære mekanismer. Proteomics Clin Appl. 2023; 17:e2300048. https://doi.org/10.1002/prca.202300048. [PubMed]

171. Chakraborty D, Singh R, Rajmani RS, Kumar S, Ringe RP, Varadarajan R. Stabilisering af præfusions-SARS-CoV-2-stigning ved destabilisering af postfusionskonformationen. Vacciner (Basel). 2025; 13:315. https://doi.org/10.3390/vacciner13030315. [PubMed]

172. Rong Z, Mai H, Ebert G, Kapoor S, Puelles VG, Czogalla J, Hu S, Su J, Prtvar D, Singh I, Schädler J, Delbridge C, Steinke H, et al. Vedvarende spikeprotein ved kranium-meninges-hjerne-aksen kan bidrage til de neurologiske følgevirkninger af COVID-19. Cell Host Microbe. 2024; 32:2112–30.e10. https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.11.007. [PubMed]

173. Rapport fra WHO's studiegruppe om cellesubstrater til produktion af biologiske stoffer. Verdenssundhedsorganisationen. 2024.

174. Lenk R, Kleindienst W, Szabó GT, Baiersdörfer M, Boros G, Keller JM, Mahiny AJ, Vlatkovic I. Forståelse af virkningen af *in vitro* -transkriptionsbiprodukter og forurenende stoffer. Front Mol Biosci. 2024; 11:1426129. https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1426129. [PubMed]

175. Maurisse R, De Semir D, Emamekhoo H, Bedayat B, Abdolmohammadi A, Parsi H, Gruenert DC. Sammenlignende transfektion af DNA i primære og transformerede pattedyrceller fra forskellige slægter. BMC Biotechnol. 2010; 10:9. https://doi.org/10.1186/1472-6750-10-9. [PubMed]

176. Patel MN, Tiwari S, Wang Y, O'Neill S, Wu J, Omo-Lamai S, Espy C, Chase LS, Majumdar A, Hoffman E, Shah A, Sárközy A, Katzen J, et al. Aktiverer ikke-viral

Machine Translated by Google

DNA-levering ved hjælp af lipid-nanopartikler kombineret med endogene antiinflammatoriske lipider. bioRxiv. 2024. https://doi.org/10.1101/2024.06.11.598533.

177. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direkte genoverførsel til musemuskel *in vivo.* Science. 1990; 247:1465–68. https://doi.org/10.1126/videnskab.1690918. [PubMed]

178. Acsadi G, Jiao SS, Jani A, Duke D, Williams P, Chong W, Wolff JA. Direkte genoverførsel og ekspression i rottehjerte *in vivo.* New Biol. 1991; 3:71–81. [PubMed]

179. Wang J, Jiao S, Wolff JA, Knechtle SJ. Genoverførsel og -ekspression i hjertetransplantationer hos rotter. Transplantation. 1992; 53:703–5. [PubMed]

180. (Comirnaty), IP-. Rapport om karakterisering af rest-DNA. https://www.ghr.agency/wp-content/uploads/2025/08/comirnaty-residual-dna-karakteriseringsrapport_da.pdf.

181. Strayer D, Branco F, Zern MA, Yam P, Calarota SA, Nichols CN, Zaia JA, Rossi J, Li H, Parashar B, Ghosh S, Chowdhury JR. Holdbarhed af transgenekspression og vektorintegration: rekombinante SV40-afledte genterapivektorer . Mol Ther. 2002; 6:227–37. https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0657. [PubMed]

182. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. mRNA-LNP-platformens lipid-nanopartikelkomponent, der anvendes i prækliniske vaccinestudier, er stærkt inflammatorisk. iScience. 2021; 24:103479. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103479. [PubMed]

183. Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA-registrering via cGAS-STING-signalvejen i sundhed og sygdom. Nat Rev Genet. 2019; 20:657–74. https://doi.org/10.1038/s41576-019-0151-1. [PubMed]

184. Kwon J, Bakhoum SF. Den cytosoliske DNA-registrerende cGAS- STING-signalvej i kræft. Cancer Discov. 2020; 10:26–39. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0761. [PubMed]

185. Yang H. Etablering af acceptable grænser for resterende DNA. PDA J Pharm Sci Technol. 2013; 67:155–63. https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00910. [PubMed]

186. El-Deiry WS. En pancanceranalyse af virkningen af MDM2/MDM4 på immun checkpoint-blokade ICB. J Clin Oncol. 2022; 40:2630.

187. Arnoff TE, El-Deiry WS. *MDM2/MDM4* -amplifikation og *CDKN2A*- deletion i metastatisk melanom og glioblastoma multiforme kan have implikationer for målrettede terapeutiske midler. og immunterapi. Am J Cancer Res. 2022; 12:2102–17. [PubMed]

188. El-Deiry WS, Horowitch B, Lou E, Subbiah V, Carneiro BA, Safran H, Gokaslan ZL, Sobol RW, Mani SA, Lawler SE, Chen CC, Wong ET, Kurzrock R, et al. Terapeutiske indsigter for den aggressive delmængde af højgradige gliomer (HGG) drevet af kromosom 1q32 MDM4-holdigt amplikon og umetyleret MGMT. J Clin Oncol. 2024; 42:2080. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_tillæg 2080.

189. Huntington KE, Louie AD, Lee CG, Elias JA, Ross EA, El-Deiry WS. Cytokinrangering via mutual information algorithm korrelerer cytokinprofiler med den præsenterede sygdomssværhedsgrad hos patienter inficeret med SARS-CoV-2. Elife. 2021; 10:e64958. https://doi.org/10.7554/eLife.64958. [PubMed]

190. Park H, Nakamura N, Miyamoto S, Sato Y, Kim KS, Kitagawa K, Kobashi Y, Tani Y, Shimazu Y, Zhao T, Nishikawa Y, Omata F, Kawashima M m.fl. Longitudinelle antistoftitre målt efter COVID-19 mRNA- vaccination kan identificere personer i risiko for efterfølgende infektion. Sci Transl Med. 2025; 17:eadv4214. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adv4214. [PubMed]

191. Zhou L, Huntington K, Zhang S, Carlsen L, So EY, Parker C, Sahin I, Safran H, Kamle S, Lee CM, Geun Lee C, A Elias J, S Campbell K, et al. MEK-hæmmere reducerer cellulær ekspression af ACE2, pERK, pRb, mens de stimulerer NK-medieret cytotoksicitet og dæmper inflammatoriske cytokiner, der er relevante for SARS-CoV-2-infektion. Oncotarget. 2020; 11:4201–23. https://doi.org/10.18632/oncotarget.27799. [PubMed]

192. Prabhu VV, Morrow S, Rahman Kawakibi A, Zhou L, Ralff M, Ray J, Jhaveri A, Ferrarini I, Lee Y, Parker C, Zhang Y, Borsuk R, Chang WI m.fl. ONC201 og imipridoner: Anticancerforbindelser med klinisk effekt. Neoplasi. 2020; 22:725–44. https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.005. [PubMed]

193. Strandberg J, Louie A, Lee S, Hahn M, Srinivasan P, George A, De La Cruz A, Zhang L, Hernandez Borrero L, Huntington KE, De La Cruz P, Seyhan AA, Koffer PP, et al. TRAIL-agonister redder mus fra strålingsinduceret lunge-, hud- eller esophageal skade. J Clin Invest. 2025; 135:e173649. https://doi.org/10.1172/JCI173649. [PubMed]